|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-ETP (B021035) |
| **МНН:** | Элтромбопаг |
| **Торговое название** | ЭЛТРОМБОПАГ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Лечение пациентов в возрасте 3 лет и старше с иммунной тромбоцитопенией; пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С; пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА) в возрасте 3 лет и старше в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией (ИСТ); Лечение пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут ответ на ИСТ. |
| **Идентификационный номер протокола исследования:** | CB021035144 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 15 декабря 2022 г. |
| **Дата окончания сбора информации:** | 12 октября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc122381791)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc122381792)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5](#_Toc122381793)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 7](#_Toc122381794)

[РЕЗЮМЕ 8](#_Toc122381795)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc122381796)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc122381797)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc122381798)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc122381799)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc122381800)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc122381801)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc122381802)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc122381803)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc122381804)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc122381805)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 15](#_Toc122381806)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 16](#_Toc122381807)

[Список литературы 16](#_Toc122381808)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 17](#_Toc122381809)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 17](#_Toc122381810)

[2.1.1. Химическая формула 17](#_Toc122381811)

[2.1.2. Структурная формула 17](#_Toc122381812)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 17](#_Toc122381813)

[2.2. Лекарственная форма 17](#_Toc122381814)

[2.2.1. Название лекарственной формы 17](#_Toc122381815)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 17](#_Toc122381816)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 18](#_Toc122381817)

[2.2.4. Форма выпуска 22](#_Toc122381818)

[2.3. Правила хранения и обращения 23](#_Toc122381819)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 23](#_Toc122381820)

[2.3.2 Срок годности 23](#_Toc122381821)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 23](#_Toc122381822)

[Список литературы 23](#_Toc122381823)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 23](#_Toc122381824)

[Введение и резюме 23](#_Toc122381825)

[3.1. Доклиническая фармакология 24](#_Toc122381826)

[3.1.1. Механизм действия 24](#_Toc122381827)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 26](#_Toc122381828)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 27](#_Toc122381829)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 27](#_Toc122381830)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 28](#_Toc122381831)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 29](#_Toc122381832)

[3.2.1. Всасывание 29](#_Toc122381833)

[3.2.2. Распределение 32](#_Toc122381834)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 32](#_Toc122381835)

[3.2.4. Метаболизм 33](#_Toc122381836)

[3.2.5. Выведение 35](#_Toc122381837)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 35](#_Toc122381838)

[3.3. Токсикологические исследования 36](#_Toc122381839)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 36](#_Toc122381840)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 36](#_Toc122381841)

[3.3.3. Генотоксичность 38](#_Toc122381842)

[3.3.4. Канцерогенность 38](#_Toc122381843)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 38](#_Toc122381844)

[3.3.6. Местная переносимость 40](#_Toc122381845)

[3.3.7. Токсикокинетика 41](#_Toc122381846)

[3.3.8. Прочие исследования 45](#_Toc122381847)

[Список литературы 46](#_Toc122381848)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 47](#_Toc122381849)

[Введение и резюме 47](#_Toc122381850)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 51](#_Toc122381851)

[4.1.1. Фармакокинетика 51](#_Toc122381852)

[4.1.2. Фармакодинамика 57](#_Toc122381853)

[4.1.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 58](#_Toc122381854)

[4.2. Безопасность и эффективность 58](#_Toc122381855)

[4.2.1. Эффективность применения элтромбопага в рамках регистрационных исследований 58](#_Toc122381856)

[4.2.2. Безопасность элтромбопага в рамках регистрационных исследований и пострегистрационного применения 76](#_Toc122381857)

[Список литературы 82](#_Toc122381858)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 85](#_Toc122381859)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 85](#_Toc122381860)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 87](#_Toc122381861)

[5.3. Инструкции для исследователя 97](#_Toc122381862)

[5.3.1. Показания к применению 97](#_Toc122381863)

[5.3.2. Противопоказания 97](#_Toc122381864)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 98](#_Toc122381865)

[5.3.4. Способ применения и дозы 99](#_Toc122381866)

[5.3.5. Побочное действие 107](#_Toc122381867)

[5.3.6. Передозировка 114](#_Toc122381868)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 114](#_Toc122381869)

[5.3.8. Особые указания 116](#_Toc122381870)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 122](#_Toc122381871)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 122](#_Toc122381872)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 125](#_Toc122381873)

# ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ

к версии № 1.0 от 16 декабря 2022 г. Брошюры исследователя по препарату DT-ETP (МНН: элтромбопаг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг (внутренний код - B021035) (получатель РУ - АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Револейд® (МНН: элтромбопаг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 и 50 мг (владелец РУ: Новартис Фарма АГ, Швейцария; производитель: Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Великобритания / Зигфрид Барбера С.Л., Испания).

**Заявляемые показания:**

* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с иммунной тромбоцитопенией (ИТП), длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона.
* Элтромбопаг показан в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией (ИСТ) у пациентов с тяжелой апластической анемией (ТАА) в возрасте 3 лет и старше.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на ИСТ.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC(0-∞) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности |
| AUC(0-t) | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t |
| BCRP | Белок устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein) |
| CL | Общий плазменный клиренс |
| Cmax | Максимальная концентрация |
| CYP | Цитохром P450 (cytochrome P450) |
| EC50 | Медианная эффективная концентрация (median effective concentration) |
| F | Биодоступность |
| FAERS | Система отчетов о нежелательных явлениях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) |
| GP | Гликопротеин (glycoprotein) |
| hERG | Ген, который кодирует α-субъединицу специфических калиевых каналов сердца человека (human ether-a-go-go related gene) |
| HLA | Человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen) |
| IC50 | Медианная ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration) |
| NOAEL | Доза, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level) |
| NOEL | Доза без наблюдаемого эффекта (no observable effect level) |
| OATP | Полипептид, транспортирующий органические анионы (organic anion-transporting polypeptide) |
| OR | Отношение шансов (odds ratio) |
| RR | Отношение рисков (risk ratio) |
| STAT | Переносчик сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription) |
| t1/2 | Период полувыведения |
| tmax | Время достижения максимальной концентрации |
| TPO | Тромбопоэтин (thrombopoietin) |
| TPO-R | Рецептор тромбопоэтина (thrombopoietin receptor) |
| UGT | Уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) |
| V1 | Кажущийся объем распределения в центральном компартменте |
| V2 | Кажущийся объем распределения в периферическом компартменте |
| Vss | Объем распределения в равновесном состоянии |
| АА | Апластическая анемия |
| ААТ | Антитромбоцитарные антитела |
| АД | Артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АЧН | Абсолютное число нейтрофилов |
| ВГН | Верхняя граница нормы |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ДАД | Диастолическое артериальное давление |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ИСТ | Иммуносупрессивная терапия |
| ИТП | Иммунная тромбоцитопения |
| МДС | Миелодиспластический синдром |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НЯ | Нежелательное явление |
| САД | Систолическое артериальное давление |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| ТАА | Тяжелая апластическая анемия |
| УФ | Ультрафиолет |
| ХВГС | Хронический вирусный гепатит С |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЯМР | Ядерный магнитный резонанс |
| ЯР | Ядерный рецептор |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия протокола** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 16 декабря 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией (снижение тромбоцитов менее 100\*109/л) и предрасположенностью к развитию спонтанных кровотечений различной степени выраженности, развивающихся вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов, при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении. ИТП является самой частой иммунной гемопатией. У детей частота регистрации впервые диагностированной ИТП составляет 4–6 на 100000 детей в год, из них около 30% развивают персистирующую ИТП, а 5–10% – хроническую ИТП. Хроническая ИТП входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100000 населения и в «перечень» жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний.

ХВГС – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 мес. с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С, которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу, раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме) и летальному исходу. Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными вирусом гепатита С гепатоцитами. По оценочным данным в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляют антитела к ХВГС, среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Достоверная распространённость ХВГС в России остаётся неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн. По данным Роспотребнадзора в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учёте состояло 591 830 пациентов с ХВГС.

АА – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами. Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественницы гемопоэза. Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения. По данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на 1 млн населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год.

Элтромбопаг представляет собой перорально биодоступный низкомолекулярный агонист рецептора тромбопоэтина (thrombopoietin receptor, TPO-R). Элтромбопаг является перорально активным соединением, которое действует как селективный активатор белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT) и индуцирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга. Элтромбопаг не стимулирует выработку тромбоцитов у мышей, крыс или собак из-за уникальной специфичности TPO-R. Поэтому данные, полученные на животных, не полностью моделируют потенциальные побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием элтромбопага у людей, включая исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Для изучения элтромбопага было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований *in vitro*, *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства элтромбопага.

В клинических исследованиях было показано, что элтромбопаг всасывается и достигает Cmax через 2–6 ч после приема внутрь. Совместный прием элтромбопага с антацидами и прочими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например, молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага. Абсолютная биодоступность (F) элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. Связывание с белками плазмы крови человека высокое (> 99,9%). Элтромбопаг является субстратом белка устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), но не Р-гликопротеина или полипептида, транспортирующего органические анионы (organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1. На основании показателей почечной экскреции препарата и анализа метаболитов, выводимых через кишечник, показано, что расчетные значения всасывания радиоактивно меченного препарата после однократного приема в дозе 75 мг составило, по меньшей мере, 52%.

В клинических исследованиях элтромбопаг был эффективен для уменьшения риска кровотечения у пациентов с хронической ИТП при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии. Элтромбопаг также был эффективен в качестве терапии с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с ХВГС. Для пациентов с апластической анимией (АА) рекомендуют применять лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO-R, такие как элтромбопаг.

В двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, RAISE (TRA102537) и TRA100773B, и двух открытых исследованиях, REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325), оценивали безопасность и эффективность элтромбопага у взрослых пациентов, ранее получавших лечение при хронической ИТП. В целом элтромбопаг применялся 277 пациентами с ИТП по крайней мере в течение 6 месяцев и 202 пациентами по крайней мере в течение 1 года. В обоих исследованиях RAISE и TRA100773B ответ на терапию элтромбопагом относительно плацебо был схожим, независимо от применения лекарственного препарата при ИТП, статуса спленэктомии и количества тромбоцитов на исходном уровне (≤15 000/мкл, >15 000/мкл) при рандомизации. Открытое исследование повторных доз показало, что эпизодическое применение многократных курсов элтромбопага не подтверждало отсутствие ответа на терапию. Элтромбопаг применялся у 302 пациентов с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили 1 год, 180 завершили 2 года, 107 завершили 3 года, 75 завершили 4 года, 34 завершили 5 лет, и 18 завершили 6 лет исследования. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне до применения элтромбопага составляло 19 000/мкл. Среднее количество тромбоцитов в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 год исследования составляло 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл и 76 000/мкл соответственно.

Эффективность и безопасность элтромбопага для лечения тромбоцитопении у пациентов с ВГС оценивались в двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 в качестве антивирусного лечения применялся пегинтерферон альфа-2a + рибавирин, а в исследовании ENABLE 2 применялся пегинтерферон альфа-2b + рибавирин. Пациенты не получали антивирусных препаратов прямого действия. Первичной конечной точкой эффективности для обоих исследований являлся устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как процент пациентов с отсутствием определяемого ВГС-РНК в неделю 24 после завершения запланированного периода лечения. В обоих исследованиях ВГС у значительно большего процента пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага (n=201, 21%), достигался УВО по сравнению с лицами, получавшими лечение плацебо (n=65, 13%).

Элтромбопаг исследовался в несравнительном одноцентровом открытом исследовании с участием 43 пациентов с тяжелой апластической анемией с трудно поддающейся лечению тромбоцитопенией по крайней мере после одной предварительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и количество тромбоцитов которых составляло ≤30 000/мкл. Первичной конечной точкой являлся гематологический ответ, оцениваемый через 12 недель лечения с применением элтромбопага. Гематологический ответ определялся как соответствие следующим одному или нескольким критериям: увеличение количества тромбоцитов до 20 000/мкл выше исходного уровня или стабилизация количества тромбоцитов при отсутствии потребности в трансфузиях в течение как минимум 8 недель; повышение гемоглобина до >1,5 г/дл или снижение трансфузий эритроцитов на ≥4 единицы в течение 8 последовательных недель; 100% увеличение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) или увеличение АКН >0,5x109/л.

Безопасность препарата Револейд была оценена в ходе объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента принимали Револейд, а 179 - плацебо, в дополнение к данным, полученным в ходе завершенных открытых исследований TRA108057, TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат в течение 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: тошноту, диарею и повышение уровня аланинаминотрансферазы.

Безопасность препарата Револейд у детей (в возрасте от 1 года до 17 лет), ранее получавших лечение от ИТП, была продемонстрирована в двух исследованиях. PETIT2 (TRA115450) было двойным слепым открытым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из двух частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=63) или плацебо (n=29) в течение 13 недель. PETIT (TRA108062) было когортным открытым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из 3 частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=44) или плацебо (n=21) в течение 7 недель. Профиль нежелательных реакций в целом был сопоставим с наблюдаемым у взрослых, с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями.

Наиболее часто определяемыми серьезными нежелательными реакциями в исследованиях ENABLE 1 (TPL103922 n=716) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее частые нежелательные явления, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, анемию, снижение аппетита, кашель, тошноту, диарею, гипербилирубинемию, алопецию, зуд, миалгию, лихорадку, утомляемость, гриппоподобное заболевание, астению, озноб и периферические отеки.

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями в несравнительном, открытом исследовании у пациентов с тяжелой апластической анемии являлись фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, головокружение, кашель, орофарингеальную боль, тошноту, диарею, боль в животе, повышение уровня трансаминаз, артралгию, боль в конечностях, утомляемость, и лихорадку.

DT-ETP - воспроизведенный препарат элтромбопага, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату элтромбопага Револейд® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-ETP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8, а также в среде по НД – фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-ETP эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Револейд® в среде по НД, в остальных средах действующее вещество обоих препаратов не растворялось. Это позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата элтромбопага позволит снизить цену современной терапии ИТП, ХВГС и ТАА, а также повысить её доступность.

# ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

3-[3-[[2-(3,4-диметилфенил)-5-метил-3-оксо-1Н-пиразол-4-ил]диазенил]-2-гидроксифенил]бензойная кислота.

## 1.2. Международное непатентованное название

Элтромбопаг.

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ЭЛТРОМБОПАГ.

Внутреннее название - DT-ETP.

Код продукта - B021035.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – элтромбопаг.

## 1.5. Фармакологическая группа

Гемостатики. Витамин К и другие гемостатики. Гемостатики системные другие.

## 1.6. Код по АТХ

В02ВХ05

## 1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – самостоятельное приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией (снижение тромбоцитов менее 100\*109/л) и предрасположенностью к развитию спонтанных кровотечений различной степени выраженности, развивающихся вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов, при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении. Этиология первичной ИТП неизвестна. В качестве основного патофизиологического механизма ИТП рассматривают срыв периферической иммунологической толерантности с последующей активацией продукции В-лимфоцитами и плазматическими клетками антитромбоцитарных антител (ААТ). Ведущую роль в развитии ИТП играют ААТ, направленные против узкого спектра гликопротеинов (glycoprotein, GP) на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. Основной мишенью ААТ являются GP IIb/IIIa, реже – GP Ib/IX и еще реже продуцируются ААТ, направленные против других антигенов поверхности тромбоцитов или антитела множественной специфичности. Помимо иммунных механизмов существенную роль в патогенезе ИТП играет нарушение регуляции мегакариоцитопоэза эндогенным тромбопоэтином (thrombopoietin, TPO). У некоторых пациентов с ИТП отмечена пониженная концентрация эндогенного TPO и неспособность адекватной регуляции продукции тромбоцитов. Таким образом, в настоящее время ИТП стала рассматриваться как результат комплексной дисрегуляции с вовлечением гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, атакующих как тромбоциты, так и мегакариоциты, сочетающейся с аномальной регуляцией мегакариоцитопоэза. ИТП является самой частой иммунной гемопатией. У детей частота регистрации впервые диагностированной ИТП составляет 4–6 на 100000 детей в год, из них около 30% развивают персистирующую ИТП, а 5–10% – хроническую ИТП. Хроническая ИТП входит в список редких (орфанных) заболеваний с распространенностью не более 10 случаев заболевания на 100000 населения и в «перечень» жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких заболеваний [2].

ХВГС – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 мес. с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С, которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу, раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме) и летальному исходу. Ведущим патогенетическим механизмом при ХВГС является нарушение взаимодействия иммунных клеток с инфицированными вирусом гепатита С гепатоцитами. Повреждение печеночной ткани в большей степени является результатом реализации иммунного ответа в очаге воспаления, а не цитопатического действия вируса. В печени накапливаются иммунокомпетентные клетки, часть из которых (NK-клетки, цитотоксические T-лимфоциты) обладают высокой цитотоксичностью и способностью повреждать гепатоциты. Отмечают дефицит Т-системы, депрессия макрофагов, ослабление системы интерфероногенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вирусов, что в итоге нарушает адекватное распознавание и элиминацию иммунной системой антигенов вирусов на поверхности гепатоцитов. По оценочным данным в мире у 1% населения (порядка 71 млн человек) выявляют антитела к ХВГС, среди которых 2/3 хронически инфицированы, и 1/3 выздоровели самостоятельно или вследствие излечения. Заболевание распространено в Африке и Азии (почти 3% населения), в то время как в Америке и Европе патологию выявляют у 1,5–2%. Достоверная распространённость ХВГС в России остаётся неизвестной, расчетное число пациентов может достигать 4,9 млн. По данным Роспотребнадзора в субъектах РФ по состоянию на 01.01.2017 на диспансерном учёте состояло 591 830 пациентов с ХВГС [3].

АА – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами. Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки – предшественницы гемопоэза [4–6]. Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения. По данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на 1 млн населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год [4].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Основной клинической целью лечения детей с ИТП является предотвращение серьезных, угрожающих жизни кровотечений. Рекомендуется медикаментозное лечение пациентов с впервые диагностированной ИТП при умеренном геморрагическом синдроме (3 степень тяжести) и/или наличии других медицинских и/или социальных факторов риска. Рекомендуется неотложное медикаментозное лечение пациентов с впервые диагностированной ИТП при тяжелом геморрагическом синдроме (4 степень тяжести) при любом количестве тромбоцитов. Использование курсов терапии иммуноглобулином человека (ИГЧ) наиболее предпочтительно для начальной терапии детей с ИТП, но главным образом, при умеренном или тяжелом геморрагическом синдроме (3–4 степени) для купирования кровотечения или уменьшения степени его тяжести, а также пациентам с высоким риском развития тяжелого кровотечения. При тяжелой впервые диагностированной ИТП при отсутствии эффекта от терапии 1 линии (резистентности), а также при тяжелой персистирующей или хронической ИТП рекомендуется использование следующих видов медикаментозной терапии: ромиплостим (для детей младше 1 года и/или при длительности заболевания менее 12 мес.) или элтромбопаг (для детей младше 3 лет и/или при длительности ИТП менее 6 мес. – вне зарегистрированных показаний) или ритуксимаб. В случаях желудочно-кишечных, маточных, почечных, носовых кровотечений, кровоизлияний в головной мозг и орбиту требуется неотложная терапия. В экстренных ситуациях необходимо быстрое повышение количества тромбоцитов. С этой целью используют комбинацию препаратов первой линии, включающую ИГЧ и глюкокортикостероиды в высоких дозах. В качестве дополнительной терапии при неотложных ситуациях рекомендуется ромиплостим (для детей младше 1 года и/или при длительности заболевания менее 12 мес.) или элтромбопаг (для детей младше 3 лет и/или при длительности ИТП менее 6 мес. – вне зарегистрированных показаний) [2].

Цель лечения ХВГС – элиминация вируса гепатита С для профилактики осложнений ХВГС, улучшение качества жизни и предотвращение дальнейшей передачи вируса в популяции. Вирус гепатита С не образует высокостабильных внутриклеточных форм генетического материала, поэтому может быть элиминирован из организма полностью. Противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с ХВГС, независимо от наличия осложнений (цирроза), с целью излечения от инфекции [3].

Современная стратегия лечения детей с АА включает трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток от донора с идентичными человеческими лейкоцитарными антигенами (human leukocyte antigens, НLA), то есть НLA-геноидентичного донора или комбинированную ИСТ, включающую два основных, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием без сопутствующей миелотоксичности препарата: иммуноглобулин и циклоспорин. НLA-типирование пациентов с АА и сиблингов должно проводиться сразу после установления диагноза. При наличии родственного полностью совместимого донора должна быть проведена консультация пациентов с АА в трансплантационном центре. Кроме того, патогенетическая терапия пациентов с АА может включать помимо препаратов с иммуносупрессивным действием лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO-R элтромбопаг. Клиническое использование элтромбопага может сопровождаться моно-, би-и трехлинейным гематологическим ответом пациентов с рефрактерной АА, а его применение в программах комбинированной терапии пациентов с АА достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость пациентов. Программа лечения может включать хелаторную терапию. Заместительная гемотрансфузионная терапия эритроцитной массой и концентратом тромбоцитов является основополагающим звеном, обеспечивающим безопасность пациента до восстановления гемопоэза. Спленэктомия у детей с АА не показана [4–6].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

TPO является основным цитокином, стимулирующим образование тромбоцитов. В 2004 г. появились первые сообщения о том, что полученные с помощью рекомбинантных биотехнологических методов агонисты TPO-R имитируют биологический эффект TPO путем взаимодействия с рецептором cMPL, что способствует дифференцировке и пролиферации мегакариоцитов. По данным ранних клинических исследований, назначение агонистов TPO-R сопровождалось восстановлением числа тромбоцитов у большинства пациентов с устойчивостью к стандартным методам. Препараты демонстрировали дозозависимую эффективность независимо от исходного уровня тромбоцитов и предшествовавшей терапии, и статуса спленэктомии. Применение агонистов TPO-R способствовало снижению частоты серьезных кровотечений и уменьшению потребности в неотложном лечении. Другой отличительной чертой были приемлемый профиль безопасности и отсутствие нарастания числа нежелательных явлений (НЯ) по мере увеличения длительности терапии [7, 8].

Элтромбопаг действует аналогично тромбопоэтину, гормону, вырабатываемому организмом. Тромбопоэтин активирует выработку тромбоцитов, прикрепляясь к определенным рецепторам-мишеням в костном мозге. Элтромбопаг, связывается с теми же мишенями в костном мозге и активирует выработку тромбоцитов. Это приводит к увеличению производства тромбоцитов, улучшению количества тромбоцитов и других типов клеток крови [8].

В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2008 года элтромбопаг был одобрен FDA, как препарат для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). В 2015 г. показания были расширены и в настоящий момент включают лечение пациентов в возрасте 1 год и старше с ИТП, лечение пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, а также лечение пациентов в возрасте старше 18 лет с ХВГС, что несколько отличается от показаний, одобренных в Российской Федерации. В конце 2009 г. элтромбопаг получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), в настоящее время показания совпадают с таковыми, утвержденными в Российской Федерации, за исключением того факта, что применение элтромбопага для лечения пациентов с ИТП в Европе разрешено с возраста 1 год.

DT-ETP – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг, – воспроизведенный препарат элтромбопага, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату элтромбопага Револейд® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-ETP в сравнении с референтным препаратом Револейд®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия), в сравнении с оригинальным препаратом Револейд®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата элтромбопага позволит снизить цену современной терапии ИТП, ХВГС и ТАА, а также повысить её доступность.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с ИТП, длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ХВГС с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона.
* Элтромбопаг показан в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной ИСТ у пациентов с ТАА в возрасте 3 лет и старше.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на ИСТ.

## Список литературы

1. PubChem. Eltrombopag [Internet]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135449332
2. Клинические рекомендации. Иммунная тромбоцитопения [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/699\_1
3. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516\_2
4. Клинические рекомендации. Апластическая анемия [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/696\_1
5. НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия) [Internet]. 2018 Available from: https://npngo.ru/uploads/media\_document/292/54ea5d72-928f-476b-8844-d6448d9a8a03.pdf
6. Михайлова ЕА, Фидарова ЗТ, Троицкая ВВ, Клясова ГА, Кулагин АД, Воронова ЕВ, et al. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология. 2020 May 21;65(2):208–26.
7. Summary basis of approval for Promacta® (Eltrombopag) Tablets. Medical, Pharmacology and Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) of NDA #022291 submission [Internet]. [cited 2022 Jul 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022291s000\_TOC.cfm
8. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. Product monograph including patient medication information. REVOLADE (eltrombopag) Film-coated tablets, 25 mg and 50 mg [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=revolade\_scrip\_e.pdf&resTitleId=1090

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

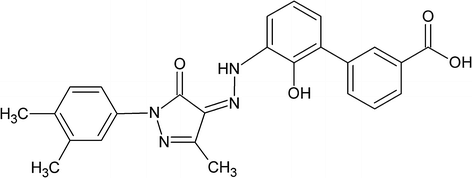
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C25H22N4O4 [1].

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формулаэлтромбопага.



Молекулярная масса:442,5 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Элтромбопаг представляет собой твердый оранжевый порошок, которыйпрактически нерастворим в водном буфере в диапазоне рН от 1 до 7,4 и мало растворим в воде (3.5\*10-2 мг/л при 25°C). Коэффициент разделения составляет 6,15, а константы диссоциации: pKa1 = 3,99 (в карбоксиле); pKa2 = 9,11 (в бензиловом спирте); pKa3 = 12,69 (в амине).

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-ETP (АО «Р-Фарм», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, планируется выпускать в дозировках 25 и 50 мг.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки красно-коричневого цвета с белыми вкраплениями.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 и 50 мг.

| **Компонент** | **Для дозировки:** | |
| --- | --- | --- |
| **25 мг** | **50 мг** |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Элтромбопаг оламин | 31,9 мг | 63,8 мг |
| в пересчете на элтромбопаг | 25,0 мг | 50,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая тип 200 | 60,0 мг | 120,0 мг |
| Маннитол 200SD | 184,1 мг | 368,2 мг |
| Кросповидон XL | 15,0 мг | 30,0 мг |
| Магния стеарат | 9,0 мг | 18,0 мг |
| **Масса ядра таблетки** | **300,0 мг** | **600,0 мг** |
| Пленочная оболочка: Опадрай II 85F150004, темно-красный [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 4000 – 20,2 %, краситель железа оксид красный – 16,15 %, тальк – 14,8 %, титана диоксид – 8,85 %] | 9,0 мг | 18,0 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **309,00 мг** | **618,00 мг** |

Препарат DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг – воспроизведенный препарат элтромбопага, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату элтромбопага Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), однако есть различие в качественном и количественном составе вспомогательных веществ (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-ETP (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг.

| **Компонент** | **DT-ETP** | **Револейд®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Элтромбопаг оламин | 63,8 мг | 63,8 мг |
| в пересчете на элтромбопаг | 50,0 мг | 50,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая | 120,0 мг | 159,1 мг |
| Маннитол | 368,2 мг | 59,5 мг |
| Кросповидон XL | 30,0 мг | - |
| Повидон К30 | - | 6,4 мг |
| Магния стеарат | 18,0 мг | 3,5 мг |
| Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) | - | 28,0 мг |
| **Масса таблетки без оболочки** | **600,0 мг** | **350,00 мг** |
| Пленочная оболочка | 18,0 мг \* | 14,0 мг \*\* |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **618,00 мг** | **364,00 мг** |
| **Примечание:**  \* Пленочное покрытие: Опадрай II 85F150004, темно-красный [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 4000 – 20,2 %, краситель железа оксид красный – 16,15 %, тальк – 14,8 %, титана диоксид – 8,85 %]  \*\* Пленочное покрытие: Опадрай 03B26716, коричневый [14 мг (гипромеллоза - 8.75 мг, титана диоксид - 3.09 мг, макрогол 400 – 0.875 мг, краситель железа оксид желтый - 0.99 мг, краситель железа оксид красный - 0.3 мг] | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-ETP были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг.

Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 50 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали три среды растворения: фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80 (среда по НД), буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор pH 4,5 и фосфатный буферный раствор pH 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин выполняли методом ВЭЖХ.

Результаты исследования эквивалентности профилей в среде – фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80 (среда НД), не являются достоверными так как значения относительного стандартного отклонения (RSD, %) для референтного лекарственного препарата не соответствуют требованиям Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Для сравнительных тестов кинетики растворения исследуемого лекарственного препарата и референтного препарата в среде фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80, был проведен расчет фактора различия *f1* − дополнительная статистическая оценка профилей растворения, так как применение фактора подобия *f2* не приемлемо. Фактор различия *f1* рассчитывали по следующей формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *f1* | − | фактор различия; |
|  | *n* | − | количество временных точек; |
|  | *Rt* | − | среднее количество растворившегося в точке t препарата сравнения, %; |
|  | *Tt* | − | среднее количество растворившегося в точке t исследуемого препарата, %. |

Кинетика растворения лекарственного средства считается сопоставимой, если значение фактора различия *f1* принадлежит интервалу от 0 до 15.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственных препаратов признана эквивалентной для среды растворения − фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80 (среда по НД). В средах растворения – буферный раствор рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5, фосфатный буферный раствор рН 6,8 полученное высвобождение анализируемого вещества составило менее 10 %, поэтому сравнение профилей растворения в этих средах нецелесообразно. Данные приводятся информационно. Как показали результаты, отличия в качественном составе и количественном содержании ряда вспомогательных веществ в лекарственных препаратах практически не повлияли на профиль растворения по результатам проведения теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР), результаты которого представлены в Таблице 2-3 и на Рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Сводная таблица результатов сравнительных тестов кинетики растворения исследуемого препарата DT-ETP и референтного препарата Револейд® в дозировке 50 мг.

| **Среда растворения** | **Время. мин** | **Количество элтромбопага, высвободившегося в среду растворения, %** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **ЭЛТРОМБОПАГ,**  **ТППО, 50 мг, серия 011022** | **Револейд, ТППО, 50 мг, серия NL3U** |
| Буферный раствор pH 1,2 | 10  15  20  30  45  60 | 0,67  0,65  0,60  0,65  0,65  0,68 | 1,96  2,20  2,18  2,25  2,44  2,48 |
| фактор подобия f2 |  | **не применимо** | |
| Ацетатный буферный раствор pH 4,5 | 10  15  20  30  45  60 | 0,93  1,06  1,12  1,20  1,22  1,27 | 3,93  4,09  4,45  4,64  4,51  4,56 |
| фактор подобия f2 |  | **не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор pH 6,8 | 10  15  20  30  45  60 | 2,75  3,66  4,40  4,94  5,17  5,40 | 5,87  8,45  8,49  8,85  9,19  9,82 |
| фактор подобия f2 |  | **не применимо** | |
| фосфатный буферный раствор рН 6,8, содержащий 0,5 % полисорбата 80 | 10  15  20  30  45  60 | 53,13  69,15  79,37  88,45  94,59  96,33 | 46,43  69,21  78,53  88,61  93,39  95,84 |
| ***фактор различия f1*** |  | **−** | **14,1** |
| **Примечание:**  ТППО – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. | | | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения элтромбопага из препаратов в буферном растворе рН 6,8, содержащем 0,5 % полисорбата 80 (среда по НД).

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения элтромбопага из препаратов в буферном растворе рН 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения элтромбопага из препаратов в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения элтромбопага из препаратов в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

### 2.2.4. Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки, комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку. Каждую банку или по 2 или 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25оС. Хранить в недоступном для детей месте.

### 2.3.2 Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

## Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения лекарственного препарата «ЭЛТРОМБОПАГ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Револейд таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» производства «Глаксо Оперэйшенс Лтд», Великобритания, от 28 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT- ETP (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат элтромбопага, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Револейд® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT- ETP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата элтромбопага. Поскольку лекарственный препарат DT- ETP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Для изучения элтромбопага было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований *in vitro* и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства элтромбопага.

Элтромбопаг является перорально активным соединением, которое действует как селективный активатор STAT и индуцирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга. Элтромбопаг не стимулирует выработку тромбоцитов у мышей, крыс или собак из-за уникальной специфичности TPO-R. Поэтому данные, полученные на животных, не полностью моделируют потенциальные побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием элтромбопага у людей, включая исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Элтромбопаг проявлял токсичность у мышей, крыс, кроликов и собак в дозах, при которых его системная экспозиция превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC. Токсическое действие на почки наблюдали в исследованиях продолжительностью до 14 дней на мышах и крысах при воздействиях доз, которые обычно были токсичными или вызывали гибель подопытных животных. Канцерогенный эффект также наблюдали в 2-летнем исследовании канцерогенности при пероральном введении лекарственного средства мышам в дозах 25, 75 или 150 мг/кг/сут. Токсических эффектов со стороны печени не наблюдали после длительного дозирования у крыс (28 недель) или собак (52 недели) при системной экспозиции, которая в 4 или 2 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC.

Элтромбопаг не обладал канцерогенным действием у мышей в дозах до 75 мг/кг/сут или у крыс в дозах до 40 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 4 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC). Элтромбопаг не проявлял мутагенного или кластогенного действия в тесте на индукцию обратных мутаций у бактерий или в двух анализах *in vivo* на крысах (микроядерный тест и незапланированный синтез ДНК при системной экспозиции, которая в 10 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе Cmax. В тесте *in vitro* на хромосомные аберрации (кластогенность) в клетках мышиной лимфомы элтромбопаг оказывал несущественное мутагенное действие (< 3-кратное увеличение частоты мутаций). Эти данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что элтромбопаг не обладает генотоксическим риском для человека.

Элтромбопаг не влиял на фертильность самок крыс, раннее эмбриональное развитие или эмбриофетальное развитие у крыс в дозах до 20 мг/кг/сут. Однако при токсичной для материнских особей дозе 60 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 6 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC) у крыс введение элтромбопага ассоциировалось с летальностью эмбриона (увеличение пред- и постимплантационных потерь), снижением массы тела плода, массы матки, низкой частотой обнаружения шейных ребер. Элтромбопаг не влиял на фертильность самцов крыс в дозах до 40 мг/кг/сут, то есть даже в максимальной исследованной дозе (при системной экспозиции, которая в 3 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC). Также не наблюдали влияния элтромбопага на эмбриофетальное развитие у кроликов в дозах до 150 мг/кг/сут (то есть даже в максимальной исследованной дозе). В исследовании пре- и постнатального развития у крыс не выявляли нежелательных эффектов в отношении беременности, родов или лактации у самок крыс при введении элтромбопага в нетоксичных для материнских особей дозах (10 или 20 мг/кг/сут). Не обнаружили влияния лекарственного средства на рост, развитие, поведение или репродуктивную функцию потомства.

## Доклиническая фармакология

## 3.1.1. Механизм действия

Элтромбопаг усиливает выработку и системное высвобождение тромбоцитов, индуцируя пролиферацию и дифференцирование TPO-зависимой клеточной линии (UT7-TPO) в клетках-предшественниках костного мозга. Лекарственное средство стимулирует, STAT на основе промотора регуляторного фактора интерферона 1 (interferon regulatory factor 1, IRF-1) и GP IIb, специфичного для промотора мегакариоцитов *in vitro*, и повышает экспрессию определенных генов раннего ответа, отвечающих за пролиферацию мегакариоцитов и активацию TPO. Кинетика и экспрессия генов под воздействием элтромбопага аналогична TPO. Элтромбопаг проявляет себя как селективный агонист TPO-R и не обладает активностью присущей другим цитокинам. Пролиферативное и антиапоптотическое действие элтромбопага на клетки N2C-TPO является аддитивным, при этом TPO проявляет активность в отношении тех же рецепторов. В экспериментах *in vitro* отметили фосфорилирование STAT-1, -3 и -5 с индукцией анти-фосфоспецифических антител тромбоцитов в присутствии элтромбопага. При этом фосфолирование протеинкиназы B не наблюдали. Элтромбопаг ингибирует пролиферацию лейкозных клеточных линий и клеток рака печени и не влияет на стимуляцию аденозиндифосфата, белка-активатора рецептора тромбина или коллагена (2).

По данным исследования пролиферация и дифференциация клеточных линий мегакариоцитов и клеток-предшественников костного мозга ранние клетки костного мозга CD34+ при инкубации с элтромбопагом в концентрации от 0,0001 до 10 мкмоль/л в течение 10 дней индуцируют дозозависимую пролиферацию TPO-зависимой клеточной линии. Так пролиферация клеток UTT-TPO вызванная элтромбопагом, измеренная с помощью анализа на включение бромдезоксиуридина, была концентрационно-зависимой, а медианная эффективная концентрация (median effective concentration, EC50) составляла 30 нмоль/л. Максимальная активность отмечена при концентрации лекарственного средства 100 нг/мл. В тесте на пролиферацию клеточной линии костного мозга человека (содержащего эндогенные оптимальные уровни TPO-R и обладающего свойством дифференцированного превращения нормальных клеток в CD41+ клетки) пролиферация клеток увеличивалась на 50% в присутствии элтромбопага в концентрации 0,3 мкмоль/л и более чем на 30% в присутствии 100 нг/мл TPO. Отметили, что элтромбопаг обладал в несколько раз большей активностью в отношении пролиферации и дифференцировки клеток, чем TPO [2].

В исследовании воздействия элтромбопага на сигнальные пути TPO определили, что элтромбопаг повышал продукцию люцерифазы концентрационно-зависимо (EC50 = 100 нмоль/л) и имел специфичное для мегакароцитов промоторное действие. Активация STAT-5 в клетках UT7-TPO (линия мегакариобластных клеток человека) под воздействием элтромбопага составила 95%, аналогично под воздействием TPO. Активность была максимальной через 10 мин после добавления лекарственного средства в клеточную среду и снизилась через 60 мин. Отмечено, что элтромбопаг увеличивает экспрессию определенных генов (Fos, ERG-1 и тироидоподобные рецепторы-3), что вероятно было связано с пролиферацией клеток и активацией TPO. В отношении TPO-R активность элтромбопага была селективной. Добавление в клеточную среду сывороточного альбумина человека в концентрации 44 мг/мл (средняя концентрация в крови) вызывало 2-кратное снижение активности элтромбопага (EC50 = 270 нмоль/л) [2].

Изучили действие элтромбопага на сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK). Клетки UTT-TPO инкубировали в течение ночи с элтромбопагом (до 70 мкмоль/л TPO или 100 нг/мл) в течение от 3 до 30 мин, после чего проводили анализ с помощью вестерн-блоттингу с использованием фосфо-p44/42 МАРК, 44/42 МАРК, p44/42 МАРК с антисывороткой 55STS (антитела для иммуноблотинга). Активность STAT и p42/44 MAPK под воздействием элтромбопага были аналогичны воздействию TPO. Инкубация клеток с элтромбопагом усиливала экспрессию TPO определенного раннего гена и пролиферацию. Элтромбопаг и TPO вызывали индукцию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) Fos и мРНК mERGI в первые 30 мин и до 120 мин инкубации соответственно. Тиреоидоподобные рецепторы также обнаруживали через 60–120 мин после начала инкубации [2].

В другом эксперименте определили потенциальное изменение активности элтромбопага в присутствии TPO. TPO в концентрациях до 100 нг/мл не изменял активность элтромбопага в концентрациях от 0,001 до 100 мкмоль/л. Однако наблюдаемые эффекты носили аддитивный характер. Исследователи заключили, что TPO не оказывает синергетического эффекта на действие элтромбопага [2].

Оценили видоспецифичность в исследовании *in vitro* с использованием клеток BAF3-3B5, стабильно трансфицированных TPO-R человека. Исследователи обнаружили, что элтромбопаг в концентрации от 0,3 до 30 мкмоль/мл обладает селективностью в отношении TPO-R тромбоцитов человека и шимпанзе в широком диапазоне концентраций. Добавление TPO в концентрации 100 нг/мл активировало сигнальные пути JAK/STAT в тромбоцитах мышей, землероек, крыс, хорьков, яванских макак и свиней. Элтромбопаг приводил к активации STAT только в тромбоцитах человека и шимпанзе. Элтромбопаг действует только на TPO-R человека и шимпанзе, а трансмембранный домен TPO-R этих видов содержит, в частности, Гис499, который является необходимым фактором для взаимодействия элтромбопага и TPO-R [2].

Также изучили влияние элтромбопага на активацию тромбоцитов. По данным исследования в субмаксимально стимулированных тромбоцитах ни 1–1,5 мкмоль/мл аденозиндифосфата, ни 0,01–10 мкмоль/мл элтромбопага не вызывали агрегацию тромбоцитов. При этом TPO в дозе 150 нг/мл индуцирует агрегацию тромбоцитов. Элтромбопаг не увеличивал экспрессию CD62P (P-селектина) на тромбоцитах человека. Взаимодействия элтромбопага с аденозиндифосфатом, коллагеном или белком, активатором рецептора тромбина при агрегации тромбоцитов не наблюдали [2].

В исследовании влияния элтромбопага на продукцию тромбоцитов использовали клетки BAF3-3B5 или клетоки UT7-TPO. Изучена активность пролиферации клеток в присутствии элтромбопага в концентрациях от 0,001 до 30 мкмоль/л и человеческого альбумина в концентрациях от 1,4 или 11,25 мг/мл. Отмечено концентрационно-зависимо снижение активности пролиферации (EC50 = 1250 нмоль/л). В анализе пролиферации клеток UT7-TPO добавление α-кислотного гликопротеина не влияло на активность элтромбопага [2].

## 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Фармакодинамика *in vitro***

Способность элтромбопага ингибировать опосредованный P-гликопротеином транспорт изучали с использованием клеток MDCKII-MDRRI почек собак, гетерозиготно экспрессирующих человеческий P-гликопротеин. Скорость транспорта значительно снижалась при введении ингибитора P-гликопротеина GF120918A, а в контрольных образцах изменений массового баланса не обнаружили. Элтромбопаг в концентрациях от 0,1 до 100 мкмоль/л не снижал скорость транспорта при выбранных концентрациях, даже отмечали небольшое увеличение, не зависящее от концентрации. При изученных концентрациях элтромбопага ингибирования P-гликопротеина не наблюдали [2].

Также *in vitro* исследовали транспорт, опосредованный P-гликопротеином человека, и пассивный трансмембранный транспорт радиоактивно меченого элтромбопага в клетках MDCKII. В исследовании использовали конфлюэнтные монослои клеток почки собаки, экспрессирующих человеческий ген MDR1, который кодирует P-гликопротеин человека. По результатам анализа определили, что элтромбопаг в концентрации 7 мкмоль/л не влиял на пассивную проницаемость через мембранный барьер, и соединение не было субстратом P-гликопротеина [2].

Проведено *in vitro* исследование активации ядерного рецептора (ЯР) человека и крысы элтромбопагом. По результатам исследования определили, что элтромбопаг не оказывает существенного влияния на ЯР человека или крысы. Соединение было слабым активатором ЯР человека и не активировало ЯР крысы. Отсутствие активации ЯР свидетельствует о незначительном влиянии на индукцию цитохрома P450 (cytochrome P450, CYP) 3A [2].

**Фармакодинамика *in vivo***

По данным монографии на элтромбопаг в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 и 50 мг, препарат не стимулирует выработку тромбоцитов у крыс, мышей или собак из-за уникальной специфичности рецептора TPO [3].

Первичную фармакодинамику элтромбопага *in vivo* исследовали на шимпанзе, которым ежедневно на протяжении 5 дней перорально вводили носитель (n = 2) или элтромбопаг (n = 3) в дозе 10 мг/кг/сут. У шимпанзе, получавших элтромбопаг, количество тромбоцитов увеличилось в 1,3–2,4 раза приблизительно через 1 неделю после введения последней дозы, чем у двух других особей, получавших носитель. Количество тромбоцитов вернулось к исходным значениям приблизительно через 2 недели после регистрации максимальных значений [2].

## 3.1.3. Вторичная фармакодинамика

Селективность элтромбопага оценивали в отношении 41 физиологически значимых рецепторов, ферментов и ионных каналов *in vitro*. Элтромбопаг проявлял активность (определяемую как > 25% ингибирование) в отношении 4 мишеней: α2B-адренорецептора (38%, медианная ингибирующая концентрация [median inhibitory concentration, IC50] = 15,5 мкмоль/мл, имидазолинового I2-рецептора (88%, IC50 = 1,7 мкмоль/мл), α-рецептора эстрогена (85%, IC50 = 1,7 мкмоль/мл). IC50 = 0,3 мкмоль/мл) и β-рецептора эстрогена (33%, IC50 = 1,9 мкмоль/мл) [4].

## 3.1.4. Фармакологическая безопасность

В исследовании *in vitro* изучено влияние элтромбопага в концентрациях до 21,7 мкмоль/л на активность специфических калиевых каналов сердца человека, α-субъединица которых кодируется геном (human ether-a-go-go related gene, hERG), в клетках почки эмбриона человека (human embryonic kidney 293, HEK293), стабильно трансфицированных векторами, несущими ген калиевых каналов IKr, так называемый ген hERG. По результатам исследования выявлено, что элтромбопаг концентрационно-зависимо ингибирует следовой ток hERG (IC50 = 0,69 мкмоль/мл) [2].

Также *in vitro* исследовано влияние элтромбопага на продолжительность потенциала действия с использованием изолированных сердечных волокон Пуркинье собак. Целью исследования было изучение электрофизиологических эффектов соединения на параметры продолжительности потенциала действия фазы реполяризации, амплитуды, максимальной скорости подъема и мембранного потенциала покоя. По результатам исследования после применения элтромбопага не наблюдали увеличения мембранного потенциала или продолжительности потенциала действия фазы реполяризации волокон. Однако, отметили незначительное дозозависимое снижение некоторых параметров: максимальная скорость деполяризации снижалась с 10 до 21% при концентрации элтромбопага 25 мкмоль/л (1 Гц). Элтромбопаг не оказывал значительного электрофизиологических влияния на параметры продолжительности потенциала действия фазы реполяризации, амплитуды, максимальной скорости подъема и мембранного потенциала покоя [2].

По данным Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) у самцов крыс (n = 10 в группе), которым вводили элтромбопаг однократно перорально в дозах 3, 10 или 40 мг/кг лекарственное средство не влияло ни на один из показателей оценки поведенческой активности. Доза элтромбопага, не оказывающая явного нежелательного действия (no observed adverse effect level, NOAEL) составляла 40 мг/кг (при этой дозе плазменная концентрация элтромбопага в 6 раз превышает его Cmax у человека после приема препарата в дозе 75 мг/сут [12,7 мкг/мл])[4].

Исследование влияния элтромбопага на сердечно-сосудистую систему проведено на самцах собак породы бигль в возрасте от 2 до 4 лет и с массой тела от 10 до 12 кг. Собаки (n = 1 для каждой дозы), находящимся в сознании, получали перорально 3, 10 или 30 мг/кг элтромбопага или только носитель (контроль) в капсулах с интервалом в 7 дней между каждой дозой в соответствии с перекрестным дизайном эксперимента. Сердечно-сосудистые эффекты, параметры электрокардиографии (ЭКГ), артериальное давление (АД), систолическое или диастолическое АД (САД и ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) непрерывно отслеживались приблизительно на протяжении 2 ч до и далее на протяжении 48 ч после введения элтромбопага или носителя. По результатам исследования у животных, получавших элтромбопаг в дозах до 30 мг/кг, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с введением лекарственного средства, не наблюдали. Среднее АД, САД, ДАД и ЧСС существенно не изменились. Сходные значения регистрируемых показателей наблюдали у животных, получавших носитель. По результатам исследования резюмировали, что в изученных дозах элтромбопаг не вызывал существенных изменений показателей сердечно-сосудистой системы у собак. Доза элтромбопага без наблюдаемого эффекта (no observable effect level, NOEL) составила 30 мг/кг [2].

В исследовании влияния элтромбопага на дыхательную систему использовали самцов крыс (n = 4) в возрасте 13 недель (масса тела 366–398 г), которым однократно перорально вводили элтромбопаг в дозе 3, 10 или 40 мг/кг или носитель (контроль) в виде суспензии в объеме 10 мл/кг с отмывочным периодом 7 дней между каждой дозой. Функции легких животных, включая дыхательный объем, частоту дыхания, минутный объем дыхания, общее легочное сопротивление, измеряли через 1–4 ч (время достижения максимальной концентрации [tmax]) и через 24 ч после дозирования. По результатам исследования однократное пероральное введение элтромбопага в дозе от 3 до 40 мг/кг не вызывало изменения вентиляционных функций/дыхательного объема, частоты дыхания и минутного объема дыхания. NOEL элтромбопага для функции дыхания у крыс составила 40 мг/кг [2].

## 3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Исследовано влияние элтромбопага на мобилизацию клеточного или внеклеточного железа (III) отдельно и в сочетании с хелатором. Клинически достижимые концентрации лекарственного средства (1 мкмоль/л) постепенно мобилизовали клеточное железо из гепатоцитов, кардиомиоцитов и клеточных линий поджелудочной железы, быстро уменьшая уровень внутриклеточных активных форм кислорода, а также восстанавливая секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы. Снижение клеточного ферритина происходило параллельно с общим удалением клеточного железа, особенно в гепатоцитах. Мобилизация железа из кардиомиоцитов превышала таковую, полученную при применении деферипрона, десфериоксамина или деферазирокса при аналогичных эквивалентах связывания железа. В сочетании с этими хелаторами элтромбопаг усиливал мобилизацию клеточного железа в большей степени, чем аддитивно (синергически) с деферасироксом. Элтромбопаг нейтрализует формы цитрата железа быстрее, чем деферасирокс, но быстро отдает хелатное железо деферасироксу, что соответствует механизму челночного перемещения. Челночное движение также подтверждается усиленной мобилизацией клеточного железа с помощью элтромбопага в сочетании с неэффективным внеклеточным хелатором гидроксипиридинона, CP40. Авторы пришли к выводу, что элтромбопаг является мощным хелатором железа, который снижает уровень клеточного железа и дополнительно усиливает мобилизацию железа в сочетании с клинически доступными хелаторами [5].

Эффективность рапамицина в сочетании с элтромбопагом исследована на модели иммуноопосредованной недостаточности костного мозга у мышей. По данным исследования применение рапамицина в сочетании с элтромбопагом имело синергетический эффект, значительно снижая уровень цитокинов, связанных с иммунными ответами Th1, и повышает уровень цитокинов, связанных с иммунными ответами Th2 [6].

В доклинических исследованиях сообщалось, что элтромбопаг является ингибитором UGTIA9, UGTIA3, UGTIAI, UGT2Bl5, UGTIA6, UGT2B7 и UGTIA4. На основании данных *in vitro* элтромбопаг ингибирует UGTIA9 с наибольшей мощностью. Эффект этого ингибирования клинически не изучался [7].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

## 3.2.1. Всасывание

Исследование фармакокинетики и пероральной F элтромбопага проведено на крысах (n = 3 в группе) По результатам исследования после внутривенной инфузии или перорального введения элтромбопага в форме раствора, суспензии или капсул средние значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности (AUC(0-∞)) составили 2119, 3730, 4161 и 651 мкг\*мл/мин соответственно. Соответствующие дозы лекарственного средства составляли 0,935, 6,05, 4,45 и 5,44 мг/кг. После внутривенной инфузии элтромбопага среднее значение общего плазменного клиренса (CL) составило 0,45 мл/мин/кг, периода полувыведения (t1/2) – 12 ч, объема распределения в равновесном состоянии (Vss) – 0,196 л/кг и среднего времени удерживания (MRT) – 7,4 ч. F составила 26,1, 41 и 5,3% после перорального введения элтромбопага в форме раствора, суспензии или капсул соответственно. Фармакокинетические параметры представлены ниже (Таблица 3‑1) (2).

**Таблица 3‑1.** Фармакокинетические параметры элтромбопага у крыс при однократном внутривенном или пероральном введении [2].

| **Параметр** | **Внутривенное введение** | **Пероральное введение (раствор)** | **Пероральное введение (суспензия)** | **Пероральное введение (капсулы)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Введенная доза, мг/кг | 0,935 ± 0,03 | 6,05 ± 0,16 | 4,45 ± 0,14 | 5,44 ± 0,29 |
| CL, мл/мин/кг | 0,45 ± 0,08 | – | – | – |
| AUC(0-∞), мин\*мкг/мл | 2119 ± 441 | 3730 ± 2167 | 4161 ± 1025 | 651 ± 237 |
| Vss, л/кг | 0,196 ± 0,01 | – | – | – |
| MRT, мин | 444 ± 94,3 | 760 ± 198 | 1658 ± 1952 | 741 ± 264 |
| t1/2, мин | 708 ± 65,4 | – | – | – |
| Cmax, мкг/мл | 12,6 ± 1,55 | 10,1 ± 6,55 | 19 ± 0,61 | 3,15 ± 1,51 |
| tmax, мин | 61,7 ± 2,89 | 100 ± 17,3 | 60 ± 0,09 | 155 ± 178 |
| F, % | – | 26,1 ± 12,5 | 41,1 ± 1,6 | 5,28 ± 1,68 |
| **Примечание:**  CL – общий плазменный клиренс; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; Vss – объем распределения в равновесном состоянии; MRT – среднее время удерживания; t1/2 – период полувыведения; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; F – биодоступность; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 3). | | | | |

Другое исследование фармакокинетики и пероральной F элтромбопага проведено на самцах собак породы бигль (n = 3 в группе). По результатам исследования средние значения AUC(0-∞) составили 3734, 7683, 8591, 1474 и 1070 мкг\*мл/мин после внутривенной инфузии, перорального введения раствора свободной кислоты, перорального введения суспензии динатриевой соли, перорального введения суспензии свободной кислоты и перорального введения капсул, содержащих свободную кислоту элтромбопага, соответственно. Соответствующие дозы лекарственного средства составляли 1,44, 3,60, 3,52, 3,45 и 5,25 мг/кг. Сводные фармакокинетические данные элтромбопага представлены ниже (Таблица 3‑2) [2].

**Таблица 3‑2.** Фармакокинетические параметры элтромбопага у собак при однократном внутривенном и пероральном введении [2].

| **Параметр** | **Внутривенное введение** | **Пероральное введение (раствора свободной кислоты)** | **Пероральное введение (суспензии динатриевой соли)** | **Пероральное введение (суспензии свободной кислоты)** | **Пероральное введение (капсул свободной кислоты)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Введенная доза, мг/кг | 1,44 ± 0,03 | 3,6 ± 0,03 | 3,52 ± 0,07 | 3,45 ± 0,06 | 5,25 ± 0,49 |
| CL, мл/мин/кг | 0,44 ± 0,17 | – | – | – | – |
| AUC(0-∞), мин\*мкг/мл | 3734 ± 1747 | 7683 ± 3463 | 8591 ± 5262 | 1474 ± 1000 | 1070 ± 983 |
| Vss, л/кг | 0,47 ± 0,17 | – | – | – | – |
| MRT, мин | 1076 ± 122 | 1281 ± 221 | 1195 ± 108 | 1011 ± 228 | 999 ± 335 |
| t1/2, мин | 834 ± 56,9 | – | – | – | – |
| Cmax, мкг/мл | 7,47 ± 3,06 | 8,27 ± 2,45 | 9,67 ± 3,97 | 1,51 ± 0.81 | 1,76 ± 1,46 |
| tmax, мин | – | 81 ± 86,6 | 60,0 ± 0,00 | 150 ± 52.0 | 60 ± 30 |
| F, % | – | 83,0 ± 5,48 | 91,7 ± 25,9 | 15.8 ± 4.73 | 7,09 ± 4,04 |
| **Примечание:**  CL– плазменный клиренс; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; Vss – объем распределения в равновесном состоянии; MRT – среднее время удерживания; t1/2 – период полувыведения; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; F – биодоступность; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 3). | | | | | |

Также проведено исследование фармакокинетики элтромбопага после однократного перорального введения самцам собак породы бигль (n = 4 в группе). По результатам исследования средние значения AUC(0-∞) составили 45,3 и 102,7 мкг\*ч/мл после перорального введения элтромбопага в виде свободной кислоты или этаноламиновой соли соответственно (значения для аналогичных доз элтромбопага были в 2,3 раза выше при пероральном введении в виде этаноламиновой соли, по сравнению с пероральным введением в виде свободной кислоты). Фармакокинетические данные элтромбопага также представлены ниже (Таблица 3‑3) [2].

**Таблица 3‑3.** Фармакокинетические параметры элтромбопага у собак при однократном пероральном введении в виде свободной кислоты или этаноламиновой соли [2].

| **Параметр** | **Свободная кислота элтромбопага** | **Этаноламиновая соль элтромбопага** |
| --- | --- | --- |
| Cmax, мкг/мл | 2978 ± 420 | 8191 ± 2610 |
| tmax, мин | 143 ± 83 | 83 ± 15 |
| AUC(0-∞), мкг\*ч/мл | 2719 ± 1517 | 6160 ± 1682 |
| **Примечание:**  AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 4). | | |

Фармакокинетику и F элтромбопага также изучали после однократного внутривенного или перорального введения самцам яванских макак (n = 4 в группе). По результатам исследования средние значения AUC(0-∞) составили 0,28, 1,19 и 1,4 мкг\*ч/мл после внутривенного или перорального введения элтромбопага в форме раствора или суспензии соответственно. Фармакокинетические параметры элтромбопага у обезьян представлены ниже (Таблица 3‑4) [2].

**Таблица 3‑4.** Фармакокинетические параметры элтромбопага у макак при внутривенном и пероральном введении [2].

| **Параметр** | **Внутривенное введение** | **Пероральное введение (раствор)** | **Пероральное введение (суспензия)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Введенная доза, мг/кг | 0,9 ± 0,01 | 4,54 ± 0,04 | 4,38 ± 0,04 |
| CL, мл/мин/кг | 3,34 ± 0,55 | – | – |
| AUC(0-∞), мкг\*ч/мл | 0,28 ± 0,05 | 1,19 ± 0,15 | 1,4 ± 0,16 |
| Vss, л/кг | 1,39 ± 0,37 | – | – |
| MRT, мин | 424 ± 135 | 998 ±56 | 969 ± 104 |
| t1/2, мин | 462 ± 153 | – | – |
| Cmax, мкг/мл | 1,98 ± 0,23 | 1,94 ± 0,45 | 1,81 ± 0,47 |
| tmax, мин | 37,5 ± 19,4 | 225 ± 76 | 173 ± 126 |
| F, % | – | 88,7 ± 21,1 | 107,6 ± 26,8 |
| **Примечание:**  CL– общий плазменный клиренс; AUC(0-∞) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до бесконечности; Vss – объем распределения в равновесном состоянии; MRT – среднее время удерживания; t1/2 – период полувыведения; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; F – биодоступность; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 4). | | | |

## 3.2.2. Распределение

Распределение элтромбопага в тканях организма изучали у самцов крыс линии Лонг-Эванс с помощью количественной авторадиографии всего тела. Крысам (масса тела от 203 до 212 г, n = 6) однократно перорально вводили меченый радиоактивным изотопом 14С элтромбопаг в дозе 10 мг/кг. По результатам исследования определили, что элтромбопаг при пероральном введении широко распространяется по тканям и органам у самцов крыс. Максимальное количество радиоактивности наблюдали через 4 ч после введения, после чего радиоактивность снижалась через 8, 24 ч и 2 сут. Радиоактивность была меньше нижнего предела количественного определения (НПКО) через 2 сут после введения лекарственного средства. Через 4 ч радиоактивность определяли (в порядке убывания интенсивности): в содержимом тонкой кишки, желчи, печени, содержимом желудка, содержимом пищевода, коре надпочечников, почках, слепой кишке, тонкой кишке, бульбоуретральной железе, мозговом веществе почек, легких, миокарде, слюнных железах, препуциальных железах, бурой жировой ткани, щитовидной железе, гипофизе, сосудистом сплетении, диафрагме, яичках и предстательной железе [2].

## 3.2.3. Связывание с белками плазмы

Элтромбопаг связывается приблизительно на 99% с белками плазмы крови и на 99,4–99,8% с сывороточным альбумином. В исследованиях *in vitro* в присутствии 1,4 или 11,5 мг/мл человеческого сывороточного альбумина активность элтромбопага снижалась (такое же снижение наблюдали в среде, содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки). Однако элтромбопаг в присутствии 1 мг/мл альбумина вызывал повышенную пролиферацию клеток UT7-TPO (IC50 = 1250 нмоль/л). Добавление α1-кислого гликопротеина не влияло на активность элтромбопага [2].

Результаты, полученные в предварительном исследовании связывания элтромбопага с белками плазмы крови мышей, крыс, собак, обезьян методом равновесного диализа, представлены ниже (Таблица 3‑5) [2].

**Таблица 3‑5.** Данные результатов анализа связывания и извлечения элтромбопага у различных видов животных [2].

| **Вид** | **Средняя концентрация элтромбопага в плазме крови, нг/мл** | **Связывание с белками плазмы крови, %** | **Извлечение, %** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши | 187 | 93,7 ± 0,3 | 89,6 ± 4,7 |
| Крысы | 1558 | 99,2 ± 0,1 | 80,4 ± 9,6 |
| Собаки | 3073 | 99,6 ± 0,1 | 87 ± 16,9 |
| Обезьяны |  | 99,7 ± 0 | 102 ± 12,4 |
| **Примечание:**  Данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 3). | | | |

В другом предварительном исследовании определяли связывание элтромбопага с белками плазмы крови у разных видов животных. После равновесного диализа количество свободного элтромбопага в приемной камере было меньше НПКО, что указывает на то, что большая часть лекарственного средства в концентрациях 2000 или 6000 нг/мл была связана с белками плазмы крови. Результаты исследования приведены ниже (Таблица 3‑6) [2].

**Таблица 3‑6.** Данные результатов анализа связывания элтромбопага у различных видов животных [2].

| **Вид** | **Средняя концентрация элтромбопага в плазме крови, нг/мл** | **Связывание с белками плазмы крови, %** | **Количество элтромбопага в плазме крови, %** |
| --- | --- | --- | --- |
| Крысы | 2000 | 99,4 | 89 ± 5,2 |
| 6000 | 99,8 | 55,1 ± 2,4 |
| Собаки | 2000 | 99,4 | <НПКО |
| 6000 | 99,8 | 66,6 ± 35,8 |
| Обезьяны | 2000 | 99,1 | 79,2 ± 6,1 |
| 6000 | 99,1 | 73,4 ± 4 |
| Человек | 2000 | 99 | 75 ± 7,3 |
| 6000 | 99,7 | 71,8 ± 6,8 |
| **Примечание:**  НПКО – нижний предел количественного определения; данные представлены в виде среднее значение ± стандартное отклонение (n = 3). | | | |

## 3.2.4. Метаболизм

Проведено *in vitro* исследование метаболизма элтромбопага в гепатоцитах крыс, собак, яванских макак и человека. Обнаруженные метаболиты количественно отличались у разных видов. Все препараты гепатоцитов человека образовывали сходные метаболиты. Метаболизм элтромбопага происходил преимущественно путем конъюгации с цистеином и глюкуронидом. Один из метаболитов идентифицировали как конъюгат с глутатионом, а образование другого продукта рассматривали как второстепенные метаболиты. Метаболический профиль элтромбопага в гепатоцитах крыс, собак и обезьян был качественно подобен человеческому. Также обнаружили продукты гидроксилирования элтромбопага у крыс и обезьян. Таким образом, конъюгация и глюкуронирование были основными путями метаболизма элтромбопага в гепатоцитах человека. Не обнаружили специфических для человека метаболитов элтромбопага [2].

По результатам исследования метаболизма элтромбопага у крыс определили, что после перорального введения радиоактивно меченого элтромбопага в дозе 10 мг/кг крысам лекарственное средство выводилось с мочой и фекалиями на 6,6 и 88% у самцов и на 4,9 и 90,6% у самок. Экскреция с желчью у крыс с канюлированным желчным протоком составила 42,6%, экскреция с мочой и фекалиями – 8,9 и 40,2% соответственно. Среднее восстановление радиоактивности из объединенных образцов плазмы крови у самок крыс составило 96, 89 и 88% через 4, 24 и 48 ч соответственно. Трихлоруксусная кислота и 1:4 (соотношение объемов) диэтиловый эфир:метанол приводили к дополнительному извлечению 3,9 и 2% радиоактивности из плазмы крови через 4, 24 и 48 ч соответственно, что дает общее восстановление радиоактивности на уровне 100, 100 и 96% [2].

По результатам исследования метаболизма элтромбопага у кроликов определили, то после перорального введения радиоактивно меченого элтромбопага в дозе 10 мг/кг кроликам радиоактивность плазмы крови у самцов составила 79, 57 и 38% при отборе образцов через 4, 24 и 48 ч после введения лекарственного средства. Радиоактивность плазмы крови самок составляла 68, 48 и 23% через 4, 24 и 48 ч после введения элтромбопага соответственно. Дополнительные 4 и 0% радиоактивности у самцов и 8 и 7% радиоактивности у самок наблюдались в образцах плазмы крови через 4 и 24 ч, но в образцах, отобранных через 48 ч, радиоактивности не наблюдалось. Среднее восстановление радиоактивности из фекалий животных составляло 105 и 96% у самцов и самок кроликов соответственно. Экскреция лекарственного средства с фекалиями составляла 41 и 32% у самцов и самок кроликов соответственно [2].

По результатам исследования метаболизма элтромбопага у собак определили, что после перорального введения радиоактивно меченого элтромбопага в дозе 10 мг/кг собакам общее восстановление радиоактивности из образцов плазмы крови самцов составило 84,5, 54,8 и 62,3%, а у самок 84, 79,4 и 66% через 4, 24 и 48 ч после введения элтромбопага соответственно. Трихлоруксусная кислота и 1:4 (соотношение объемов) диэтиловый эфир:метанол приводили к дополнительному извлечению: 94, 69,7 и 80,3% у самцов и 93,3, 87,3 и 80,2% у самок при отборе образцов через 4, 24 и 48 ч после введения элтромбопага. Среднее восстановление радиоактивности в виде неизмененного соединения в желчи собак составило 51,8%. Среднее восстановление радиоактивности в фекалиях составило около 95, 97 и 98% у интактных самцов, самок и собак с канюлированным желчным протоком соответственно. Неизмененное соединение было в количестве 53,3 и 49,2% у самцов и самок собак [2].

Проведено *in vitro* исследование ингибирующего потенциала элтромбопага в отношении изоферментов CYР человека. По результатам исследования определили, что IC50 элтромбопага для CYP2C8 и CYP2C9 составила 24,8 и 20,2 мкмоль/мл соответственно. Элтромбопаг не оказывал влияния на активность других изоферментов CYP (IC50 >100 мкмоль/мл) [2].

## 3.2.5. Выведение

После однократного перорального введения радиоактивно меченого элтромбопага в дозе 10 мг/кг интактным мышам с фекалиями выводилось 72,8 и 76,6% радиоактивности от введенной дозы у самцов и самок соответственно. Выведение элтромбопага с мочой у животных составляло < 15% от введенной дозы. У самцов мышей с канюлированным желчным протоком выведение элтромбопага с желчью составляло в среднем 21,1% от введенной дозы. Экскреция радиоактивности с фекалиями и мочой у животных с канюлированным желчным протоком составила около 64 и 4,26% от введенной дозы у самцов и самок соответственно. Исследователи отметили, что 25,4% от введенной дозы абсорбировалось. У интактных самцов и самок мышей было восстановлено 91,9 и 93,3% радиоактивности соответственно. Около 92,5% радиоактивности было извлечено из канюлированного желчного протока самцов мышей. Концентрации радиоактивности в цельной крови и плазме крови снижались со временем и были ниже 0,02 мкКи/г через 96 ч как у самцов, так и у самок мышей с канюлированным желчным протоком [2].

Выведение элтромбопага также изучено у крыс. По результатам исследования суммарная доза введенного лекарственного средства составила 10,1 и 10,4 мг/кг у интактных крыс и крыс с канюлированным желчным протоком соответственно. У интактных крыс экскреция элтромбопага с фекалиями и мочой составила 88 и 6,6% от введенной дозы у самцов и 90,6 и 4,93% от введенной дозы у самок, а у крыс с канюлированным желчным протоком доля выведенной с фекалиями и мочой радиоактивности составила 40,2 и 8,86% соответственно. Общая экскреция составила 96, 96,4 и 94,5% у интактных самцов, самок и крыс с канюлированным желчным протоком соответственно. У крыс с канюлированным желчным протоком экскрециия соединения с желчью составляла 42,6%. Соотношение концентрации радиоактивности в цельной крови и плазме крови было сходным у крыс обоего пола до 48 ч: 0,560, 0,552 и 0,544 у самцов и 0,546, 00,553 и 0,594 у самок, показывая минимальное связывание с клетками крови. Концентрации элтромбопага в печени были самыми высокими через 4 ч после введения лекарственного средства и значительно снизились через 48 ч. Соотношение концентрации элтромбопага в печени и крови равномерно увеличивалось в течение 48 ч периода исследования, что указывает на быстрый печеночный клиренс. Но соотношение концентраций печень:кровь у самок было выше, чем у самцов интактных крыс, и составило 5,96, 16,7 и 21,6 у самцов и 6,88, 22,4 и 37,1 у самок [2].

Кроме того, выведение элтромбопага изучено у собак. По результатам исследования суммарная доза введенного лекарственного средства составила 10 мг/кг у интактных собак и собак с канюлированным желчным протоком соответственно. У интактных собак экскреция элтромбопага с фекалиями и мочой от введенной дозы составила 91,6 и 1,45% у самцов и 96,5 и 1,8% у самок, а у собак с канюлированным желчным протоком доля выведенной с фекалиями и мочой радиоактивности составила 89,9 и 0,34% соответственно. Общая экскреция составила 94, 98,8 и 97,5% у интактных самцов, самок и собак с канюлированным желчным протоком соответственно. У собак с канюлированным желчным протоком экскреции соединения с желчью составляла 6,66% [2].

## 3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

В *in vitro* исследованиях обнаружено, что элтромбопаг является ингибитором OATP1B1 (IC50 = 2,7 мкмоль/мл), поэтому элтромбопаг может взаимодействовать с субстратами этого белка-переносчика [2].

При этом элтромбопаг не является субстратом P-гликопротеина человека, а также не индуцирует и не ингибирует активность этого белка-транспортера [2].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

При однократном пероральном введении элтромбопага в дозе 40 мг/кг самцам крыс не наблюдали клинических признаков интоксикации или гибели животных. У собак при однократном пероральном введении элтромбопага в дозе 100 мг/кг наблюдали рвоту, диарею, снижение активности и массы тела [2].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Проведено исследование токсичности элтромбопага у мышей (по 6 самцов и 6 самок на группу) при многократном пероральном введении в дозе 30, 100 или 300 мг/кг/сут в течение 14 дней. В ходе исследования погибли 11 животных (1, 1, 1, 4 самцов и 0, 0, 1, 3 самок из контрольной и опытных групп соответственно). У животных, получавших элтромбопаг в дозе 300 мг/кг/сут, наблюдали снижение активности, гипотермию, сгорбленное положение, неопрятный вид. У животных, которым вводили элтромбопаг в дозе 100 мг/кг/сут, наблюдали гипертрофию, вакуолизацию и смешанное клеточное воспаление в легких, гепатоцеллюлярную центрилобулярную вакуолизацию и гепатоцеллюлярный коагуляционный некроз, некроз кортикальных почечных канальцев и регенеративный некроз мозговых канальцев, и коагуляционный некроз пучковой зоны надпочечников. NOEL элтромбопага составила 100 мг/кг/сут, а NOAEL – от 100 до 300 мг/кг/сут. Органами-мишенями токсичности являлись печень, надпочечники, почки и легкие [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у мышей (по 12 самцов и 12 самок на группу) при многократном пероральном введении в дозе 10, 60 или 100 мг/кг/сут в течение 13 недель. Клинических признаков интоксикации и гибели животных, связанных с введением исследуемого лекарственного средства, не наблюдали. NOAEL элтромбопага составила 100 мг/кг/сут [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у крыс (по 10 самцов и 10 самок на группу) при многократном пероральном введении в дозе 3, 10 или 40 мг/кг/сут в течение 14 дней. Клинических признаков интоксикации и гибели животных, связанных с введением исследуемого лекарственного средства, не наблюдали. Абсолютная и относительная масса яичек у самцов, получавших элтромбопаг в дозе 40 мг/кг/сут, была статистически значимо выше относительно значений у животных из группы контроля (р = 0,05). Абсолютная масса надпочечников в группе дозирования 40 мг/кг/сут была несущественно снижена у самцов и статистически значимо (p < 0,05) у самок относительно значений у животных из группы контроля [2].

Проведено еще одно исследование токсичности элтромбопага у крыс (по 20 самцов и 20 самок в контрольной и опытной группе дозирования 40 мг/кг/сут и по 10 самцов и 10 самок в опытной группе дозирования 20 мг/кг/сут) при многократном пероральном введении в дозе 20 или 40 мг/кг/сут в течение 14 дней. Клинических признаков интоксикации и гибели животных, связанных с введением исследуемого лекарственного средства, не наблюдали. Гепатоцеллюлярную вакуолизацию наблюдали у 3 и 9 самок в группах дозирования 20 и 40 мг/кг/сут соответственно. Интенсивность вакуолизации печени была минимальной в группе дозирования 20 мг/кг/сут. Интенсивность вакуолизации печени носила умеренный и выраженный характер у 4 и 1 самок в группе дозирования 20 и 40 мг/кг/сут соответственно. Таким образом, органом-мишенью токсичности была печень [2].

Проведено исследование хронической токсичности элтромбопага у крыс при многократном пероральном введении в течение 28 недель. Крысам (по 12 самцов и 12 самок на группу, возраст 12 недель, масса тела от 233 до 369 г) перорально вводили элтромбопаг в дозе 3, 10, 30 или 60 мг/кг/сут в растворе 2% гидроксипропилметилцеллюлозы + 0,2% лаурилсульфата натрия в течение 28 недель. Животным из группы контроля лекарственное средство не вводили. В ходе исследования в группе дозирования 60 мг/кг/сут в связи с введением лекарственного средства погибло 11 самцов и 6 самок. Также 3, 2, 1 и 2 крысы из контрольной группы и групп дозирования 3, 10 и 30 мг/кг/сут соответственно погибли во время исследования, но это не было связано с введением элтромбопага. Снижение активности, нерегулярное дыхание, а также увеличение абсолютного и относительного количества ретикулоцитов в крови наблюдали у особей, получавших элтромбопаг в дозе 60 мг/кг/сут, причем у самцов эти изменения были более выраженными, чем у самок. Вакуолизация и гипертрофия гепатоцитов, центрилобулярная дегенерация/некроз печени, вакуолизация/некроз клеток гипофиза, некроз клеток селезенки, надпочечников и лимфоцитов, и эндостальный гиперостоз в бедренных костях указывали на то, что печень, гипофиз, селезенка, надпочечники, лимфоциты и костный мозг были органами-мишенями токсичности элтромбопага [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у кроликов при многократном пероральном введении в дозе 80, 150 или 200 мг/кг/сут в течение 7 дней. NOAEL в данном исследовании составила 150 мг/кг/сут, поскольку у животных, получавших элтромбопаг в дозе 200 мг/кг/сут, наблюдали гепатоцеллюлярную гипертрофию и эрозии слизистой оболочки желудка [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у собак при многократном пероральном введении в течение 14 дней. Собакам породы бигль (по 1 самке и 1 самцу на группу) перорально вводили элтромбопаг в дозе 60 мг/кг/сут в лекарственной форме капсулы в течение 14 дней. Животным из группы контроля препарат не вводили. По результатам исследования отметили, что введение элтромбопага вызывало одноклеточный гепатоцеллюлярный некроз, накопление пигмента в клетках Купфера и гепатоцеллюлярную гипертрофию у собак. Помимо того, отметили снижение количества ретикулоцитов, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы и содержания общего билирубина в сыворотке крови собак, получавших элтромбопаг [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у собак (по 3 самца и 3 самки на группу) при многократном пероральном введении в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 14 дней. По результатам исследования отметили, что пероральное введение элтромбопага в дозе 30 мг/кг/сут в течение 14 дней приводило к появлению воспалительного клеточного инфильтрата в печени и сосудистом сплетении желудочков мозга, гранулемы кожи у 1 самки и гранулемы спермы у 1 самца в группе. NOEL в данном исследовании составляет 10 мг/кг/сут [2].

Проведено исследование токсичности элтромбопага у собак (по 4 самца и 4 самки на группу) при многократном пероральном введении в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 52 недель. По результатам исследования определили, что пероральное введение элтромбопага в дозе от 3 до 30 мг/кг/сут в течение 52 недель приводило к умеренному повышению активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови и костно-специфической щелочной фосфатазы у особей обоего пола. Эти отклонения в лабораторных показателях не сопровождались выраженными гистопатологическими изменениями, но были связаны с введением исследуемого лекарственного средства. Кроме того, у животных, получавших элтромбопаг в дозе 10 или 30 мг/кг/сут, наблюдали дозозависимую гепатоцеллюлярную вакуолизацию. NOAEL в данном исследовании составляет 10 мг/кг/сут [2].

### 3.3.3. Генотоксичность

В тесте Эймса с использованием микроорганизмов *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) штаммов TA98, TA100, TA1535 и TA1537, и *Escherichia coli* (*E. coli*) штаммов WP2 uvrA и WP2 pKM101 установлено, что элтромбопаг не оказывал мутагенного эффекта в дозах до 2500 мкг/чашка включительно [2].

В тесте *in vitro* на хромосомные аберрации (кластогенность) в клетках млекопитающих (клеточная линия мышиной лимфомы L5178Y TK+/-) обнаружено, что элтромбопаг в концентрациях ≥ 10 мкг/мл с или без метаболической активации проявлял умеренное генотоксическое действие (< 3-кратное увеличение частоты мутаций) [2].

Проведено *in vivo* исследование генотоксичности элтромбопага в микроядерном тесте на крысах линии Спрег-Доули после двукратного перорального введения в дозе 120, 240 или 500 мг/кг/сут. По результатам исследования не обнаружили увеличения количества микронуклеарных полихроматических эритроцитов ни в одном из мазков костного мозга животных, которым вводили элтромбопаг в дозе 120, 240 или 500 мг/кг/сут. Таким образом, элтромбопаг не проявлял кластогенных свойств в микроядерном тесте *in vivo* на эритроцитах костного мозга крыс после двукратного перорального введения в дозе до 500 мг/кг/сут включительно [2].

Кроме того, элтромбопаг при двукратном пероральном введении в дозе 120, 240 или 500 мг/кг крысам не вызывал незапланированного синтеза ДНК в гепатоцитах животных. Таким образом, элтромбопаг не обладал кластогенным действием в этом тесте [2].

### 3.3.4. Канцерогенность

В 2-летних исследованиях канцерогенности при пероральном введении элтромбопага в дозах до 75 мг/кг/сут у мышей и в дозах до 40 мг/кг/сут у крыс не обнаружено повышения частоты опухолевых и неопухолевых поражений [2].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

***Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность***

Проведено исследование влияния элтромбопага на фертильность самок и раннее эмбриональное развитие у крыс. По результатам исследования элтромбопаг не влиял на фертильность самок или раннее эмбриональное развитие у крыс в дозах до 20 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 2 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC). Однако при введении элтромбопага в токсичной для материнских особей дозе 60 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 7 раз превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC) у крыс обнаружено повышение пред- и постимплантационных потерь (приводило к 27% снижению выживаемости) и снижение массы тела плода [2].

Проведено исследование влияния элтромбопага на фертильность самцов и раннее эмбриональное развитие у крыс. По результатам исследования введение элтромбопага самцам крыс вызывало снижение прироста массы тела и незначительное снижение потребления корма у животных в группе дозирования 40 мг/кг/сут. Масса яичек самцов в группе дозирования 40 мг/кг/сут, была увеличена, но не было отмечено никакого влияния на спаривание и фертильность самцов, а также никакого воздействия на выживаемость, рост или внешнюю морфологию плодов, родившихся у самок после спаривания с этими самцами. В данном исследовании NOAEL для фертильности самцов крыс составляла 40 мг/кг/сут [2].

***Эмбриофетальная токсичность***

Проведено исследование эмбриофетальной токсичности элтромбопага у крыс. По результатам исследования отметили, что элтромбопаг был токсичным для материнских особей (снижение прироста массы тела и потребления корма) в дозе 60 мг/кг/сут при введении во время периода основного органогенеза. Однако при токсичной для материнских особей дозе 60 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 6 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC) у крыс введение элтромбопага ассоциировалось с летальностью эмбриона (увеличение пред- и постимплантационных потерь), снижением массы тела плода, массы матки, низкой частотой обнаружения шейных ребер и снижением массы тела плода. NOAEL для эмбрио-фетального развития составляла 20 мг/кг/сут [2].

Проведено исследование эмбриофетальной токсичности элтромбопага у кроликов. По результатам исследования отмечено, что введение элтромбопага в дозе 150 мг/кг/сут приводило к смерти животных. Наблюдали минимальный неблагоприятный эффект в виде уменьшения количества фекалий и замедления прироста массы тела у кроликов в группе дозирования 80 мг/кг/сут. Количество плодов и желтых тел, а также места имплантации у животных из групп дозирования и животных из контрольной группы были одинаковыми. У самок, включенных в группу дозирования 150 мг/кг/сут, было отмечено увеличение преимплантационных потерь. Рост плода был одинаковым у животных всех групп исследования и был аналогичен параметрам в контрольной группе, что свидетельствует об отсутствии фетотоксичности элтромбопага [2].

***Влияние на пренатальное и постнатальное развитие***

Проведено исследование влияния элтромбопага на пре- и постнатального развития у крыс. У беременных крыс введение элтромбопага в дозе 60 мг/кг/сут вызывало вагинальное кровотечение, снижение активности, у животных обнаруживали красную серозную жидкость вокруг влагалища, анемию, огрубевание шерсти, диарею, коричневый водянистые фекалии и птоз. Высокая доза была смертельной для крыс, и эту группу исключили из исследования. Не сообщалось о неблагоприятном влиянии на беременность, роды или лактацию у животных, получавших элтромбопаг в дозе 10 или 20 мг/кг/сут. У потомства самок из этих экспериментальных групп не было выявлено побочных эффектов, связанных с введением лекарственного средства. Введение элтромбопага в дозе 10 или 20 мг/кг/сут беременным крысам не влияло на рост, развитие, поведение и репродуктивные функции потомства [2].

***Ювенильная токсичность***

Проведено исследование токсичности элтромбопага у неполовозрелых крыс при многократном пероральном введении в течение 2 недель. Пероральное введение элтромбопага в дозе от 1 до 15 мг/кг/сут в течение 2 недель неполовозрелым крысам оказывало системное воздействие на организм животных. У самцов и самок в группе дозирования 15 мг/кг/сут наблюдали кровоизлияние в лимфатические узлы и миелоидную гиперклеточность [2].

В другом исследовании при пероральном введении неполовозрелым крысам (в возрасте 5–30 дней) элтромбопага в дозе 5, 15 или 40 мг/кг/сут в течение 28 дней наблюдали лишь незначительное снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, и атрофию сетчатки (степень 1) у самок и самцов, получавших лекарственное средство в максимальной дозе. Содержание ретикулоцитов в крови было повышенным у крыс в группе дозирования 40 мг/кг/сут. Уровни общего холестерина (на 46 и 29% у самцов и самок) и триглицеридов (на 52 и 32% у самцов и самок) были снижены у животных из группы дозирования 40 мг/кг/сут. Были отмечены гистопатологические изменения в виде атрофии сетчатки (1 степени) только у самцов, получавших элтромбопаг в максимальной дозе (у 2 самок из контрольной группы также зафиксирована атрофия сетчатки). Были обнаружены почечные тубулярные капли, кровоизлияние в лимфатические узлы у 0, 2, 1 и 1 самцов и 0, 1, 3 и 3 самок в контрольной группе и группах дозирования 5, 15 и 40 мг/кг/сут. Выявленными органами-мишенями токсичности были почки и лимфатические узлы [2].

### 3.3.6. Местная переносимость

Проведено исследование раздражающего действия элтромбопага на модели синтетического реконструированного эпидермиса человека. По результатам исследования относительная средняя жизнеспособность клеток эпидермиса (% от отрицательного контроля), полученная после 4 ч и 24 ч воздействия элтромбопага, составила 99,7% и 94,9% соответственно. Раздражающего действия элтромбопага не наблюдали, поэтому гистологию тканей или анализ уровня медиатора воспаления не проводили [2].

Проведено исследование раздражающего действия элтромбопага на глаза в исследовании *in vitro*. По результатам исследования определили, что при обработке эпителиальных клеток роговицы глаза 30 мг элтромбопага в течение 10 или 60 мин и относительная средняя цветокорректированная жизнеспособность клеток, обработанных испытуемым материалом, составила 112% после 10 мин экспозиции и 106,9% после 60 мин экспозиции. Предположительно элтромбопаг вызывал раздражение после 60 мин воздействия на клетки *in vitro*, но подтверждающий тест не проводили [2].

Проведено исследование раздражающего действия элтромбопага на глаза кролика. У кроликов (всего 3 глаза) элтромбопаг (70 мг в 0,1 мл раствора солевого раствора) распыляли как можно более равномерно по поверхности роговицы. Два необработанных глаза служили контролем. Через 10 с лекарственное средство смывали 20 мл солевого раствора. Необработанные глаза промывали аналогичным образом и использовали для контрольных целей. Роговицу глаза осматривали через 60, 120, 180 и 240 мин после обработки элтромбопагом. Отек роговицы обработанных элтромбопагом глаз в течение периода исследования был значительно больше, чем контрольных глазах за тот же период. Исследователи заключили, что элтромбопаг сильно раздражал глаза кроликов [2].

Проведено исследование действия элтромбопага на локальные лимфатические узлы у мышей. По результатам исследования определили индекс стимуляции, выраженный как среднее радиоактивное включение для каждой группы дозирования, разделенное на среднее радиоактивное включение контрольной группы. Индекс стимуляции в группах дозирования 5, 15 или 50% составил 1,36, 1,05, 0,84 соответственно. В условиях данного исследования элтромбопаг считался несенсибилизирующим веществом [2].

### 3.3.7. Токсикокинетика

В исследовании токсичности на мышах при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 30, 100, 150 или 200 мг/кг/сут в течение 14 дней отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑7) [2].

**Таблица 3‑7.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у мышей после перорального введения в дозе 30, 100, 150 или 200 мг/кг/сут в течение 7 дней [2].

| **Доза, мг/кг/сут** | **Cmax, мкг/мл** | | **AUC(0-24), мкг\*ч/мл** | | **tmax, ч** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Самцы** | **Самки** | **Самцы** | **Самки** | **Самцы** | **Самки** |
| 30 | 30,5 | 44,1 | 290 | 308 | – | – |
| 100 | 97,5 | 134,1 | 770 | 1274 | – | – |
| 150 | 89,5 | 124 | 818 | 1064 | 4,08 | 4,08 |
| 200 | 122 | 153 | 1027 | 1688 | 4,11 | 4,12 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | | | |

В исследовании токсичности на мышах при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 10, 60 или 100 мг/кг/сут в течение 13 недель отмечали непропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑8) [2].

**Таблица 3‑8.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у мышей после перорального введения в дозе 10, 60 или 100 мг/кг/сут в течение 13 недель [2].

| **Доза, мг/кг/сут** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, нг/мл** | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | **tmax, ч** | **Cmax, нг/мл** | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | **tmax, ч** |
| 10 | 2036,9 | 17303,2 | 4 | 3682,1 | 23218 | 1 |
| 60 | 72056,8 | 484565,5 | 4 | 48387,6 | 422847,4 | 4 |
| 100 | 94754,96 | 636932,3 | 4 | 113842,6 | 666477,7 | 4 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | | | |

В 2-летнем исследовании канцерогенности на мышах при многократном пероральном введении элтромбопага его Cmax в плазме крови при дозе от 25 до 150 мг/кг/сут на 4 неделе достигалась через 1–4 ч после дозирования как у самцов, так и у самок. На 67 неделе системная экспозиция лекарственного средства было такой же, как и на 4 неделе, что свидетельствует об отсутствии кумуляции элтромбопага при многократном введении. Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑9) [2].

**Таблица 3‑9.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у мышей после перорального введения в дозе 25, 75 или 150 мг/кг/сут в течение 2 лет [2].

| **Доза, мг/кг/сут** | **Неделя** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, нг/мл** | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | **tmax, ч** | **Cmax, нг/мл** | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | **tmax, ч** |
| 25 | 4 | 18446 | 170316 | 1 | 26863 | 216832 | 1 |
| 75 | 58586 | 685294 | 4 | 111500 | 641587 | 1 |
| 150 | 99089 | 901337 | 2 | 16808 | 1264843 | 4 |
| 25 | 67 | 16808 | 160682 | 2 | 42913 | 2413163 | 1 |
| 75 | 65546 | 578270 | 2 | 75350 | 6013163 | 1 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 48). | | | | | | | |

В исследовании токсичности на крысах при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 3, 10 или 40 мг/кг/сут в течение 14 дней отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑10) [2].

**Таблица 3‑10.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у крыс после перорального введения в дозе 3, 10 или 40 мг/кг/сут в течение 14 дней [2]

| **Доза, мг/кг/сут** | **Самцы** | | | | **Самки** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, мкг/мл** | | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | | **Cmax, мкг/мл** | | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | |
| **День 1** | **День 14** | **День 1** | **День 14** | **День 1** | **День 14** | **День 1** | **День 14** |
| 3 | 2,49 | 5,01 | 13,5 | 25,2 | 3,56 | 8,01 | 14 | 28,6 |
| 10 | 22,6 | 37,1 | 107 | 198 | 19,7 | 30,5 | 81,4 | 130 |
| 40 | 76,2 | 71,6 | 613 | 672 | 79,1 | 88,2 | 611 | 628 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | | | | | |

В исследовании токсичности на самках крыс при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 20 и 40 мг/кг/сут в течение 14 дней отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑11) [2].

**Таблица 3‑11.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у самок крыс после перорального введения в дозе 20 или 40 мг/кг/сут в течение 14 дней [2]

| **Доза, мг/кг/сут** | **Самки** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, нг/мл** | | **AUC(0-24), нг\*ч/мл** | |
|  | **День 1** | **День 14** | **День 1** | **День 14** |
| 20 | 78,5 | 44 | 382 | 341 |
| 40 | 121 | 109 | 814 | 892 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | |

В исследовании токсичности на крысах при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 3, 10, 30 или 60 мг/кг/сут в течение 28 недель отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства (за исключением максимальной дозы, при которой отмечено более чем дозопропорциональное увеличение системной экспозиции). Токсикокинетические показатели представлены ниже (Таблица 3‑12) [2].

**Таблица 3‑12.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у крыс после перорального введения в дозе 3, 10, 30 или 60 мг/кг/сут в течение 28 недель [2]

| **Доза, мг/кг/сут** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-24), мкг\*ч/мл** | **tmax, ч** | **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-24), мкг\*ч/мл** | **tmax, ч** |
| 3 | 4,4783 | 21,13 | 1 | 6,2334 | 28,5231 | 1 |
| 10 | 10,4449 | 83,6834 | 1 | 21,5181 | 129,0403 | 2 |
| 30 | 66,4963 | 650,633 | 2 | 83,4341 | 671,0909 | 2 |
| 60 | 64,0033 | 174,3667 | 4 | 148,9966 | 104,36331 | 4 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | | | |

В 2-летнем исследовании канцерогенности на крысах при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 10, 20 или 40 мг/кг/сут отмечали пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические данные представлены ниже (Таблица 3‑13) [2].

**Таблица 3‑13.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у крыс после перорального введения в дозе 10, 20 или 40 мг/кг/сут в течение 2 лет [2]

| **Доза, мкг/кг/сут** | **Cmax, мкг/мл** | | | **AUC(0-t), мкг\*ч/мл** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Неделя 4** | **Неделя 11** | **Неделя 26** | **Неделя 4** | **Неделя 11** | **Неделя 26** |
| Самцы | | | | | | |
| 10 | 11 | 16,4 | 25,2 | 90,8 | 90,1 | 161 |
| 20 | 39,4 | 48,1 | 44,6 | 251 | 302 | 307 |
| 40 | 61,3 | 78,1 | 63,4 | 555 | 560 | 581 |
| Самки | | | | | | |
| 10 | 15,2 | 21,8 | 22,9 | 84,7 | 102 | 111 |
| 20 | 26 | 46,8 | 52,7 | 179 | 274 | 335 |
| 40 | 52 | 91 | 90,2 | 405 | 571 | 773 |
| **Примечание:**  AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t; Cmax – максимальная концентрация; данные представлены в виде средних значений (n = 6). | | | | | | |

В исследовании токсичности на собаках при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 14 дней отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические данные представлены ниже (Таблица 3‑14) [2].

**Таблица 3‑14.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у собак после перорального введения в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 14 дней [2]

| **Доза, мг/кг/сут** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-24), мкг\*ч/мл** | **tmax, ч** | **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-24), мкг\*ч/мл** | **tmax, ч** |
| День 1 | | | | | | |
| 3 | 2,89 | 27,9 | 2,01 | 4,56 | 40,7 | 2,01 |
| 10 | 9,89 | 90 | 1,02 | 18,4 | 147 | 2,02 |
| 30 | 47,8 | 618 | 2,03 | 43,1 | 590 | 2,03 |
| День 14 | | | | | | |
| 3 | 5,14 | 60,8 | 2 | 5,45 | 55,4 | 2 |
| 10 | 11,5 | 152 | 1 | 11,6 | 205 | 2 |
| 30 | 53,4 | 659 | 4 | 49,2 | 869 | 4 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений (n = 3). | | | | | | |

В исследовании токсичности на собаках при многократном пероральном введении элтромбопага в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 52 недель отмечали линейное и пропорциональное дозе увеличение плазменной концентрации лекарственного средства. Токсикокинетические данные представлены ниже (Таблица 3‑15) [2].

**Таблица 3‑15.** Токсикокинетические параметры элтромбопага у собак после перорального введения в дозе 3, 10 или 30 мг/кг/сут в течение 52 недель [2]

| **Параметры** | **Период наблюдения** | **Самцы** | | | **Самки** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доза, мг/кг/сут** | | | | | |
| **3** | **10** | **30** | **3** | **10** | **30** |
| AUC(0-24), нг\*ч/мл | День 1 | 12880 | 62370 | 182361 | 23816 | 45361 | 270901 |
| Неделя 4 | 22432 | 165571 | 486905 | 29978 | 169771 | 452853 |
| Неделя 13 | 25151 | 198331 | 381577 | 29349 | 129145 | 476576 |
| Неделя 26 | 33798 | 105598 | 461394 | 38364 | 118351 | 488295 |
| Неделя 52 | 49732 | 107957 | 368696 | 66977 | 173730 | 467167 |
| Cmax, нг/мл | День 1 | 1643,7 | 6468,2 | 17639 | 2857,6 | 5516,1 | 21576 |
| Неделя 4 | 2160 | 11883 | 31967 | 2501,6 | 9663,6 | 30293 |
| Неделя 13 | 2703,4 | 14371 | 28679 | 3365,6 | 9890,2 | 35798 |
| Неделя 26 | 4063,5 | 9106,3 | 39456 | 4230,3 | 10792,3 | 41524 |
| Неделя 52 | 5402,4 | 9895,2 | 182361 | 6891 | 14392,2 | 37081 |
| **Примечание:**  AUC(0-24) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до 24 ч; Cmax – максимальная концентрация; данные представлены в виде средних значений (n = 4). | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

**Фототоксичность**

Проведено исследование фототоксичности элтромбопага на глазах самок мышей-альбиносов стока CD-1 и пигментированных мышей линии B6C3F1. По результатам исследования отметили, что однократный пероральное введение элтромбопага в дозе 100 мг/кг/сут у самок мышей B6C3F1 не вызывало летального исхода, а доза 150 мг/кг/сут у самок мышей стока CD-1 (альбиносов) оказалась летальной для 6 особей. Частота развития катаракты среди пигментированных мышей (B6C3F1) была сходной при воздействии и отсутствии повторного облучения ультрафиолетом (УФ). Число случаев катаракты среди мышей стока CD-1, получавших элтромбопаг в дозе 150 мг/кг/сут, подвергшихся повторным дозам УФ, было меньше, чем у животных, не подвергавшихся воздействию УФ [2].

По результатам исследований фототоксичности элтромбопага у безволосых мышей при ежедневном перорально введении препарата в дозе 25, 75 или 150 мг/кг/сут в течение 14 дней с последующим однократным воздействием 0,5 минимальной дозы УФ, вызывающей эритему, не обнаружили признаков фототоксичности у животных [2].

По результатам исследований фототоксичности элтромбопага в тесте с использованиемм мышиных фибробластов 3T3 отмечено, что лекарственное средство проявляет токсичность (IC50 = 0,543 мкг/мл) в присутствии УФ типа А (длина волны 315–400 нм). Фототоксические эффекты элтромбопага также наблюдали при высоких концентрациях (≥ 15 мкг/мл) и при интенсивности светового воздействия 700 мДж/см2 [2].

**Иммунотоксичность**

Проведено исследование иммунотоксичности элтромбопага в тесте гемолиза и преципитации *in vitro* в крови кроликов. По результатам исследования определили, что элтромбопаг в концентрации > 0,01 мг/мл в 5% декстрозе с 0,2% ПВП-40, pH 8 или только носители не вызывали гемолиза, но более высокие концентрации лекарственного средства (21,0 мг/мл SB) в цельной крови вызывали гемолиз. При добавлении к кроличьей сыворотке элтромбопага в концентрациях < 3 мг/мл в носителе или только носители не дает признаков преципитации. Исследователи заключили, что элтромбопаг вызывает гемолиз в цельной кроличьей крови, но не преципитирует кроличью плазму крови [2].

**Токсичность метаболитов**

Исследований токсичности метаболитов элтромбопага не проводили.

**Токсичность примесей**

Обзор пути синтеза элтромбопага и возможных путей его деградации выявил ряд синтетических промежуточных продуктов и продуктов деградации как потенциальных генотоксикантов: SB-611855-AAB, SB-601205, SB-564758, GSK560666A и SB-710620-A. SB-611855-AAB и SB-601205 не проявляли мутагенного эффекта в тесте Эймса с или без метаболической активации при дозе до 5000 мкг/чашка включительно. SB-564758, выделенный промежуточный продукт, не обладал мутагенным действием в тесте Эймса с или без метаболической активации в концентрации до 5000 мкг/чашка включительно, но обладал кластогенным эффектом в тесте хромосомных аберраций *in vitro* в лимфоцитах человека с или без метаболической активации. SB-564758 не проявлял генотоксичности в микроядерном тесте на крысах при пероральном введении в дозах до 600 мг/кг/сут. На основании полученных результатов SB-611855-AAB, SB-601205 и SB-564758 считаются негенотоксичными примесями. SB-710620-A и GSK560666A обладал мутагенным эффектом в тесте *in vitro* на индукцию мутации у бактерий HTFT (высокопроизводительный флуктуационный тест) [4].

### Список литературы

1. PubChem. Eltrombopag [Internet]. [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135449332
2. Summary basis of approval for Promacta® (Eltrombopag) Tablets. Medical, Pharmacology and Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) of NDA #022291 submission [Internet]. [cited 2022 Jul 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022291s000\_TOC.cfm
3. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. Product monograph including patient medication information. REVOLADE (eltrombopag) Film-coated tablets, 25 mg and 50 mg [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=revolade\_scrip\_e.pdf&resTitleId=1090
4. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Revolade. International Nonproprietary Name: eltrombopag [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report\_en.pdf
5. Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, Koonyosying P, Psaila B, Sola-Visner M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. Blood. 2017 Oct 26;130(17):1923–33.
6. Ding S, Liang X, Zhang T, Fu R. The Effectiveness of Rapamycin Combined with Eltrombopag in Murine Models of Immune-Mediated Bone Marrow Failure. J Immunol Res. 2020;2020:1798795.

**4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА**

**Введение и резюме**

Так как препарат DT-ETP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат элтромбопага, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату элтромбопага Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея лишь незначительные отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ETP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата элтромбопага. Поскольку лекарственный препарат DT-ETP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах элтромбопага у человека, полученные в исследованиях препарата Револейд®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ETP пока не проводились.

В клинических исследованиях было показано, что элтромбопаг всасывается и достигает Cmax через 2–6 ч после приема внутрь. Совместный прием элтромбопага с антацидами и прочими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например, молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага.

Биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. На основании показателей почечной экскреции препарата и анализа метаболитов, выводимых через кишечник, показано, что расчетные значения всасывания радиоактивно меченного препарата после однократного приема в дозе 75 мг составило, по меньшей мере, 52%.

Связывание с белками плазмы крови человека высокое (> 99,9%). Элтромбопаг является субстратом BCRP, но не Р-гликопротеина или ОАТР1В1.

Элтромбопаг подвергается активному метаболизму преимущественно путем расщепления, окисления и конъюгации, с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. По данным клинического исследования радиоактивно меченого препарата было показано, что на долю элтромбопага приходится около 64% радиоактивного изотопа в плазме крови. Второстепенные метаболиты, на долю каждого из которых приходится менее 10% радиоактивности плазмы крови, образуются путем глюкуронирования и окисления.

Основываясь на исследовании меченого радиоактивным изотопом элтромбопага, было установлено, что около 20% дозы препарата метаболизируется путем окисления.

По данным исследований *in vitro* установлено, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм элтромбопага, тогда как уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 и 1A3 – изоферментами, отвечающими за его глюкуронирование. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии из нижних отделов желудочного-кишечного тракта (ЖКТ).

Преимущественным путем выведения элтромбопага является выделение через кишечник (59%); при этом 31% дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное соединение в моче отсутствует. В неизмененном виде с фекалиями выводится около 20% введенной дозы препарата. Значение t1/2 элтромбопага из плазмы крови составляет около 21–32 ч.

Фармакокинетика элтромбопага изучалась после назначения препарата взрослым пациентам с нарушением функции почек. После однократного перорального приема элтромбопага в дозе 50 мг пациентам с легким нарушением функции почек AUC(0-∞) элтромбопага уменьшалась на 32% (90% ДИ: от 63 до 26%); пациентам с умеренным нарушением функции почек – на 36% (90% ДИ: от 66 до 19%); пациентам с тяжелым нарушением функции почек – на 60% (90% ДИ: от 18 до 80%) по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек отмечалась тенденция к снижению экспозиции элтромбопага в плазме крови, однако при сравнении таких пациентов и здоровых добровольцев была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

После однократного перорального приема элтромбопага в дозе 50 мг пациентами с нарушением функции печени (циррозом) AUC(0-∞) элтромбопага увеличивалась на 41% (90% ДИ: от 13 до 128%); пациентам с умеренным нарушением функции печени на 93% (90% ДИ: от 19 до 213%); пациентам с тяжелым нарушением функции печени на 80% (90% ДИ: от 11 до 192%) по сравнению со здоровыми добровольцами. При сравнении таких пациентов и здоровых лиц была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном назначении препарата оценивалось в популяционном анализе фармакокинетики у 28 здоровых взрослых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам популяционного анализа фармакокинетики, у пациентов с циррозом печени отмечались более высокие экспозицию (AUC(0-t)) элтромбопага в плазме крови по сравнению с показателями у здоровых добровольцев, при этом значения AUC(0-t) возрастали с повышением показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легким нарушением функции печени значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были выше приблизительно на 87–110%, а у пациентов с умеренным нарушением функции печени – приблизительно на 141–240%.

Пациентам с ИТП и нарушением функции печени (циррозом) следует назначать элтромбопаг с осторожностью и при наличии постоянного наблюдения. У пациентов с хронической ИТП и легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени терапию элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы – 25 мг/сут.

Аналогичный анализ был проведен с участием 28 здоровых взрослых добровольцев и 635 пациентов с ХВГС. У большинства пациентов показатель по шкале Чайлд-Пью составлял 5–6 баллов. По данным фармакокинетического анализа, пациенты с ХВГС имели более высокие значения AUC(0-t) элтромбопага по сравнению с показателями у здоровых добровольцев, при этом значения AUC(0-t) возрастали с повышением показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ХВГС значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были выше приблизительно на 100–144%. У пациентов с ХВГС терапию элтромбопагом следует начинать с дозы 25 мг/сут.

У пациентов восточноазиатского происхождения фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых (31 – выходцы из Восточной Азии) и 88 пациентов с ИТП (18 – выходцы из Восточной Азии). На основании результатов анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с ИТП восточноазиатского происхождения (т. Е. японцы, китайцы, жители Тайваня и корейцы) значения AUC(0-t) элтромбопага оказались приблизительно на 87% выше, чем у пациентов невосточноазиатского происхождения (преимущественно европеоидов); при этом коррекция дозы по массе тела не проводилась.

Изучение влияния этнической принадлежности к выходцам из Восточной Азии на фармакокинетику элтромбопага проводили с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ХВГС (145 пациентов восточноазиатского происхождения и 69 пациентов юго-восточноазиатского происхождения). На основании результатов анализа популяционной фармакокинетики установлено, что у пациентов восточноазиатского и юго-восточноазиатского происхождения наблюдалась сходная фармакокинетика элтромбопага. В среднем у пациентов восточноазиатского и южноазиатского происхождения значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были приблизительно на 55% выше по сравнению с пациентами невосточноазиатского происхождения (преимущественно европеоидной).

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых добровольцев (из них 14 – женского пола) и 88 пациентов с ИТП (из них 57 – женского пола). По данным популяционного фармакокинетического анализа, значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови пациенток с ИТП были приблизительно на 50% выше по сравнению с показателями у пациентов мужского пола; при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ХВГС (260 женщин). У женщин с ХГВС значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были на 41% выше по сравнению с показателями у мужчин.

Возрастные различия по фармакокинетике элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 28 здоровых добровольцев и 635 пациентов с ХВГС в возрасте от 19 до 74 лет. По результатам оценки у пожилых пациентов (> 60 лет) значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были на 36% выше по сравнению с показателями у более молодых пациентов.

В двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, RAISE (TRA102537) и TRA100773B, и двух открытых исследованиях, REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325), оценивали безопасность и эффективность элтромбопага у взрослых пациентов, ранее получавших лечение при хронической ИТП. В целом элтромбопаг применялся 277 пациентами с ИТП по крайней мере в течение 6 месяцев и 202 пациентами по крайней мере в течение 1 года. В обоих исследованиях RAISE и TRA100773B ответ на терапию элтромбопагом относительно плацебо был схожим, независимо от применения лекарственного препарата при ИТП, статуса спленэктомии и количества тромбоцитов на исходном уровне (≤15 000/мкл, >15 000/мкл) при рандомизации. Открытое исследование повторных доз показало, что эпизодическое применение многократных курсов элтромбопага не подтверждало отсутствие ответа на терапию. Элтромбопаг применялся у 302 пациентов с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили 1 год, 180 завершили 2 года, 107 завершили 3 года, 75 завершили 4 года, 34 завершили 5 лет, и 18 завершили 6 лет исследования. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне до применения элтромбопага составляло 19 000/мкл. Среднее количество тромбоцитов в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 год исследования составляло 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл и 76 000/мкл соответственно.

Эффективность и безопасность элтромбопага для лечения тромбоцитопении у пациентов с ВГС оценивались в двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 в качестве антивирусного лечения применялся пегинтерферон альфа-2a + рибавирин, а в исследовании ENABLE 2 применялся пегинтерферон альфа-2b + рибавирин. Пациенты не получали антивирусных препаратов прямого действия. Первичной конечной точкой эффективности для обоих исследований являлся устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как процент пациентов с отсутствием определяемого ВГС-РНК в неделю 24 после завершения запланированного периода лечения. В обоих исследованиях ВГС у значительно большего процента пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага (n=201, 21%), достигался УВО по сравнению с лицами, получавшими лечение плацебо (n=65, 13%).

Элтромбопаг исследовался в несравнительном одноцентровом открытом исследовании с участием 43 пациентов с тяжелой апластической анемией с трудно поддающейся лечению тромбоцитопенией по крайней мере после одной предварительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и количество тромбоцитов которых составляло ≤30 000/мкл. Первичной конечной точкой являлся гематологический ответ, оцениваемый через 12 недель лечения с применением элтромбопага. Гематологический ответ определялся как соответствие следующим одному или нескольким критериям: увеличение количества тромбоцитов до 20 000/мкл выше исходного уровня или стабилизация количества тромбоцитов при отсутствии потребности в трансфузиях в течение как минимум 8 недель; повышение гемоглобина до >1,5 г/дл или снижение трансфузий эритроцитов на ≥4 единицы в течение 8 последовательных недель; 100% увеличение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) или увеличение АКН >0,5x109/л.

Безопасность препарата Револейд была оценена в ходе объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента принимали Револейд, а 179 – плацебо, в дополнение к данным, полученным в ходе завершенных открытых исследований TRA108057, TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат в течение 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: тошноту, диарею и повышение уровня аланинаминотрансферазы.

Безопасность препарата Револейд у детей (в возрасте от 1 года до 17 лет), ранее получавших лечение от ИТП, была продемонстрирована в двух исследованиях. PETIT2 (TRA115450) было двойным слепым открытым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из двух частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=63) или плацебо (n=29) в течение 13 недель. PETIT (TRA108062) было когортным открытым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, состоящим из 3 частей. Пациенты были рандомизированы 2:1; они получали препарат Револейд (n=44) или плацебо (n=21) в течение 7 недель. Профиль нежелательных реакций в целом был сопоставим с наблюдаемым у взрослых, с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями.

Наиболее часто определяемыми серьезными нежелательными реакциями в исследованиях ENABLE 1 (TPL103922 n=716) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее частые нежелательные явления, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, анемию, снижение аппетита, кашель, тошноту, диарею, гипербилирубинемию, алопецию, зуд, миалгию, лихорадку, утомляемость, гриппоподобное заболевание, астению, озноб и периферические отеки.

Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями в несравнительном, открытом исследовании у пациентов с тяжелой апластической анемии являлись фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция. Наиболее часто отмечаемые нежелательные реакции, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: головную боль, головокружение, кашель, орофарингеальную боль, тошноту, диарею, боль в животе, повышение уровня трансаминаз, артралгию, боль в конечностях, утомляемость, и лихорадку.

В клинических исследованиях элтромбопаг был эффективен для с уменьшения риска кровотечения у пациентов с хронической ИТП при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии. Элтромбопаг также был эффективен в качестве терапии с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с ХВГС. Для патогенетической терапии пациентов с АА рекомендуют применять лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO-R, такие как элтромбопаг.

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

## 4.1.1. Фармакокинетика

***Всасывание***

В течение 0,5–1,5 ч после однократного перорального приема элтромбопага в дозе 150 или 200 мг в плазме крови здоровых добровольцев обнаруживали концентрации лекарственного средства, поддающиеся количественному определению (обнаруживаемые концентрации поддерживалась в течение 24 ч). После повторного приема элтромбопага в течение 5 дней концентрации лекарственного средства в плазме крови поддавались количественному определению в течение всего интервала дозирования для всех доз (Таблица 4‑1) [1].

**Таблица 4‑1.** Параметры фармакокинетики элтромбопага у здоровых добровольцев после перорального приема препарата [1]

| **Параметр** | **Доза элтромбопага** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **100 мг (n = 8)** | **150 мг (n = 8)** | **200 мг (n = 7)** |
| **День 1** | | | | |
| **AUC(0-t), мкг\*ч/мл** | 97 (80–118) | 142 (108–192) | 167 (122–229) |
| **Cmax, мкг/мл** | 10,3 (8,4–12,8) | 17,3 (13,1–23,6) | 18,3 (13,3–26,4) |
| **tmax, ч** | 3,5 (2–6) | 2,3 (1,5–6) | 4,0 (2,5–4) |
| **День 5** | | | | |
| **AUC(0-t), мкг\*ч/мл** | 161 (117–225) | 239 (196–298) | 302 (214–439) |
| **Cmax, мкг/мл** | 14,9 (11,0–20,8) | 22,8 (18,1–28,8) | 24,8 (17,4–36,1) |
| **tmax, ч** | 3,0 (2,5–4) | 2,8 (1,5–4) | 2,5 (2,5–3) |
| **Примечание:**  AUC(0-t) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t; Cmax – максимальная концентрация; tmax – время достижения максимальной концентрации; данные представлены в виде средних значений. | | | | |

Показатели зависимости концентрации элтромбопага в плазме крови от времени изучены у 88 пациентов с ИТП в клинических исследованиях TRA100773A и TRA100773B и были объединены с данными здоровых взрослых добровольцев при анализе популяционной фармакокинетики (Таблица 4‑2) [2].

**Таблица 4‑2.** Параметры фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у пациентов с ИТП после перорального приема препарата [2]

| **Суточная доза, мг** | **Количество пациентов** | **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-τ), мкг\*ч/мл** |
| --- | --- | --- | --- |
| 30 | 28 | 3,78 (3,18; 4,49) | 47 (39; 58) |
| 50 | 34 | 8,01 (6,73; 9,53) | 108 (88; 134) |
| 75 | 26 | 12,7 (11; 14,5) | 168 (143; 198) |
| **Примечание:**  ИТП – иммунная тромбоцитопения; AUC(0-τ) – равновесная площадь под кривой в интервале дозирования; Cmax – максимальная концентрация; данные представлены как среднее геометрическое значение (95% доверительный интервал). | | | |

Концентрации элтромбопага в плазме крови поддавались количественному измерению приблизительно в течение 1 ч, при этом Cmax наблюдали через 2–6 ч после однократного или многократного перорального приема элтромбопага. Значение t1/2 элтромбопага из плазмы крови составляло около 21–32 ч. AUC и Cmax элтромбопага возрастали с увеличением дозы, при этом оценка пропорциональности зависела от дозы. AUC(0-t) элтромбопага увеличивалась пропорционально дозе при приеме препарата в дозах от 50 до 200 мг. Cmax увеличивалась пропорционально дозе при приеме препарата в дозах от 50 до 150 мг. При дозах ниже 50 мг значения AUC(0-∞) и Cmax элтромбопага в плазме крови возрастали непропорционально принятой дозе (выше). Вариабельность между субъектами и значениями AUC и Cmax обычно составляла от 30 до 40%. Популяционный фармакокинетический анализ был выполнен с участием данных 111 здоровых добровольцев из трех исследований фазы I (TRA102860, TRA105580, SB-497115/002) и 88 пациентов с ИТП из одного исследования фазы II (TRA100773A) и одного исследования фазы III (TRA100773B) (3–5). Фармакокинетика элтромбопага после однократного и многократного перорального приема адекватно описывалась линейной двухкомпартментной моделью с запаздыванием всасывания, двойной последовательной абсорбцией первого порядка, изменчивостью абсорбции от случая к случаю и элиминацией первого порядка. Константа скорости абсорбции через 1,9 ч после приема препарата увеличилась с 0,5 до 10,4 ч-1, что указывает на то, что скорость абсорбции элтромбопага в тонкой кишке намного выше, чем в желудке (6–8).

Абсорбция элтромбопага существенно снижалась при приеме во время стандартного завтраком с высоким содержанием жиров и молоком (что соответствует приему 427 мг кальция), в то время как пища с низким содержанием кальция (< 50 мг кальция), независимо от содержания жиров, оказывала минимальное влияние на экспозицию элтромбопага в плазме крови. Кроме того, абсорбция элтромбопага значительно снижалась при совместном применении с антацидом, содержащим поливалентные катионы [7].

Фармакокинетические данные элтромбопага были получены от 590 пациентов с ХВГС, включенных в исследования фазы III TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, и были объединены с данными пациентов с ХВГС, включенных в исследование фазы II TPL102357, и здоровых взрослых добровольцев при анализе популяционной фармакокинетики (Таблица 4‑3) [2].

**Таблица 4‑3.** Параметры фармакокинетики элтромбопага в равновесном состоянии у пациентов с ХГВС после перорального приема препарата [2]

| **Доза, мг** | **Количество пациентов** | **Cmax, мкг/мл** | **AUC(0-τ), мкг\*ч/мл** |
| --- | --- | --- | --- |
| 25 | 330 | 6,4 (5,97; 6,86) | 118 (109; 128) |
| 50 | 119 | 9,08 (7,96; 10,35) | 166 (143; 192) |
| 75 | 45 | 16,71 (14,26; 19,58) | 301 (250; 363) |
| 100 | 96 | 19,19 (16,81; 21,91) | 354 (304; 411) |
| **Примечание:**  ХГВС – хронический вирусный гепатит С; AUC(0-τ) – равновесная площадь под кривой в интервале дозирования; Cmax – максимальная концентрация; данные представлены как среднее геометрическое значение (95% доверительный интервал). | | | |

***Распределение***

Распределение было хорошо охарактеризовано в окончательной популяционной модели фармакокинетики при допущении 2-компартментной модели. Таким образом, два объема распределения должны оцениваться как фиксированные параметры: кажущейся объем распределения в центральном (V1) и в периферическом компартменте (V2). Межиндивидуальные случайные эффекты в обоих компартментах были впервые включены с использованием экспоненциальных моделей с диагональной дисперсионно-ковариационной матрицей. V1 и V2 оценивали как низкие (8,76 л и 11,3 л соответственно). Возникновение межиндивидуальных случайных эффектов V1 было достаточно высоким: 45%. Корреляция между CL и V1 также была включена в окончательную модель фармакокинетики. Масса тела и низкая доза элтромбопага (< 20 мг) были наиболее значимыми факторами, определяющими V1. Влияние массы тела на V2 было установлено таким же, как и на V1 (4,7).

По данным исследования *in vitro* элтромбопаг в высокой степени связывается с белками плазмы человека (> 99,9%), преимущественно с альбумином [7].

***Метаболизм***

Абсорбировавшийся элтромбопаг активно метаболизируется, преимущественно посредством расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. Метаболизм элтромбопага исследовали у 6 здоровых мужчин после однократного перорального приема 14C-элтромбопага в дозе 75 мг. Элтромбопаг был преобладающим компонентом радиоактивности в плазме крови [9]. В исследовании, где использовали 14C-элтромбопаг неизмененное соединение составляло около 64% от радиоактивности плазмы крови. Также были обнаружены второстепенные метаболиты, образованные в результате глюкуронирования и окисления элтромбопага. каждый из которых составлял < 10% радиоактивности плазмы крови. Исходное соединение в моче не определялось. Преобладающим метаболитом, присутствующим в моче человека (около 20% от введенной дозы), был глюкуронид фенилпиразольного фрагмента (нижняя часть) молекулы после расщепления гидразиновой связи. ЯМР-анализ подтвердил, что глюкуронидный конъюгат бифенильной части (немеченая верхняя часть после расщепления) элтромбопага также присутствует в моче. В фекалиях преобладающими радиоактивными компонентами были неизмененный элтромбопаг и три совместно элюирующихся конъюгата, родственных глутатиону. На долю элтромбопага приходилось окооло 20% введенной дозы, а коэлюирующие метаболиты (глутатион, глутамилцистеин и цистеиновый аддукт элтромбопага) вместе составляли примерно 21% дозы. На основании метаболического профиля, описанного в масс-балансовом исследовании у человека, предполагается, что около 21% дозы может метаболизироваться при участии изоферментов CYP, а CYP1A2 и CYP2C8 – изоферменты, ответственные за окислительный метаболизм элтромбопага. UGTIAI и UGT1A3 были идентифицированы как ферменты, ответственные за глюкуронирование. Элтромбопаг, принимаемый в дозе 75 мг один раз в день в течение 7 дней, не ингибировал и не индуцировал метаболизм субстратов CYP 1A2, 2C9, 2C19 и 3A4 у здоровых мужчин. Кроме того, не обнаружили доказательств образования каких-либо специфических для человека метаболитов. Элтромбопаг не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина. Элтромбопаг не является субстратом OATPIB1, но является ингибитором этого транспортера (IC50 = 2,7 мкг/мл). Элтромбопаг является субстратом и ингибитором BCRP (IC50 = 2,7 мкг/мл). Обнаружили, что элтромбопаг увеличивает плазменную концентрацию розувастатина, субстрата OATPIB1 и BCRP (исследование TRA105120) (6,7).

***Выведение***

После однократного приема внутрь 14C-элтромбопага в дозе 75 мг (исследование TRA102861) в среднем 59% от введенной дозы выводилось с фекалиями, 20% в виде неизмененного элтромбопага и 21% в виде трех совместно элюирующихся метаболитов, включая глутатион, глутамилцистеин и цистеиновый аддукт. В среднем 31% от введенной дозы выводится с мочой, но не в виде неизмененного соединения, и 20% в виде глюкуронида фенилпиразольного фрагмента, образующегося в результате расщепления гидразина. Продукты расщепления гидразина, обнаруженные в моче человека, позволяют предположить, что элтромбопаг может метаболизироваться бактериями в ЖКТ. Оставшаяся неучтенная доза в экскрементах состояла из нескольких метаболитов, которые не удалось идентифицировать, поскольку их уровни радиации были близки или ниже фоновой радиоактивности (19% от общей введенной дозы, 8% в фекалиях и 11% в моче), а также потери, понесенные во время отбора проб и анализ (10% дозы в фекалиях) (4,7,10).

У людей после однократного перорального приема t1/2 элтромбопага из плазмы крови колеблется от 21 до 32 ч. Данные масс-балансового исследования показывают, что среднее общее восстановление радиоактивности после приема радиоактивно меченого элтромбопага составило 89,6% (диапазон от 83,8 до 93,2%) от введенной дозы. Выведение с фекалиями было преобладающим путем выведения со средним значением 58,9% (диапазон от 40,9 до 69,8%) от общей дозы радиоактивного изотопа. Выведение с мочой составляло в среднем 30,7% (диапазон от 23,4 до 45,4%) от введенной дозы. Выведение с мочой было практически полным в течение первых 48 ч после приема препарата, в то время как выведение с фекалиями продолжалось еще несколько дней. Большая часть дозы была выведена через 144 ч после приема препарата (7,9).

**Линейность фармакокинетики**

Нет данных.

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Влияние возраста, массы тела, пола и расы***

AUC элтромбопага в плазме крови было приблизительно на 70% выше у людей из Восточной Азии по сравнению с людьми не из Восточной Азии, которые были преимущественно европеоидами [6].

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного фармакокинетического анализа у 111 здоровых взрослых (из них 14 женщин) и 88 пациентов с ИТП (из их 57 женщин). Основываясь на оценках анализа популяционной фармакокинетики у женщин с ИТП AUC(0-t) элтромбопага была приблизительно на 50% выше, чем у мужчин, без поправки на разницу в массе тела (6,7).

CL и V1 элтромбопага зависят от массы тела. Для диапазона массы тела в анализе популяционной фармакокинетики (от 43 кг до 122 кг), предсказанные типичные (для мужчин европеоидной расы с ИТП, не принимающих кортикостероиды) CL и V1 составляют от 0,495 до 0,941 л/ч и от 6,49 до 12,3 л соответственно (6,7).

По данным многочисленных исследований, включающих пациентов и здоровых добровольцев различного возраста (18–85 лет) – возраст не влияет на фармакокинетику элтромбопага (7,11,12).

Представлено исследование фармакокинетики элтромбопага у здоровых добровольцев (китайцев) и оценивали влияние половых и генетических полиморфизмов на ее вариабельность. Здоровые добровольцы (n = 48) однократно внутрь принимали элтромбопаг в дозе 25 мг. По данным исследования по сравнению с мужчинами (n = 28) у женщин (n = 20) отмечали существенное увеличение средних значений Cmax и значительное снижение CL. Среднее процентное увеличение количества тромбоцитов от исходного уровня в течение 5 дней составило 9,38 и 17,06% у мужчин и женщин соответственно [13].

***Фармакогенетические особенности***

В ходе исследования, описанного выше, изучали фармакокинетику элтромбопага у здоровых добровольцев (китайцев) и оценивали влияние половых и генетических полиморфизмов на ее вариабельность. Здоровые добровольцы (n = 48) однократно внутрь принимали элтромбопаг в дозе 25 мг. По данным исследования отметили полиморфизм одного нуклеотида CYP1A2 rs762551C>A, который влиял на распределение и элиминацию элтромбопага у здоровых добровольцев. У носителей С-аллеля системное воздействие было на 30% выше, а CL на 20% ниже, чем у гомозиготных носителей А-аллеля [13].

***Почечная недостаточность***

Проведено открытое нерандомизированное исследование фармакокинетики и безопасности элтромбопага при однократном пероральном приеме в дозе 50 мг у здоровых добровольцев и у лиц с почечной недостаточностью. AUC(0-∞) элтромбопага была в среднем на 32, 36 и 60% ниже у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. В фармакокинетических параметрах наблюдалась вариабельность между пациентами от умеренной до высокой, и вариабельность увеличивалась с увеличением тяжести почечной недостаточности. Влияние на t1/2 не было столь очевидным, но CL существенно возрастал (от здоровых субъектов до пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) (6,7,11,14).

***Печеночная недостаточность***

Проведено открытое нерандомизированное исследование фармакокинетики и безопасности элтромбопага при однократном пероральном приеме в дозе 50 мг у здоровых добровольцев и у добровольцев с нарушением функции печени легкой, средней или тяжелой степени. AUC(0-∞) элтромбопага была на 41% выше у пациентов с нарушением функции печени легкой степени и на 80-93% выше у пациентов с нарушением функции печени от умеренной до тяжелой степени по сравнению со здоровыми добровольцами [14].

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику элтромбопага после многократного приема оценивали с помощью анализа популяционной фармакокинетики у 28 здоровых добровольцев и 714 пациентов с печеночной недостаточностью (673 больных ХВГС и 41 больной с хроническими заболеваниями печени другой этиологии). Из 714 пациентов 642 имели легкую печеночную недостаточность, 67 – умеренную печеночную недостаточность и 2 – тяжелую печеночную недостаточность. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были выше приблизительно на 111% (95% ДИ 45–283%), а у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени – приблизительно на 183% (95% ДИ 90–459%) [15].

По результатам анализа популяционной фармакокинетики данных, собранных у пациентов с хроническим заболеванием печени, скорость образования тромбоцитов линейно связана с концентрацией элтромбопага в плазме крови. У пациентов с хроническим заболеванием печени время достижения максимального количества тромбоцитов в крови составляло около 3 недель с начала приема препарата (15–18).

***Апластическая анемия***

Проведена оценка фармакокинетики элтромбопага у японских пациентов с АА (рефрактерной или непереносимой ИСТ). Двадцать один пациент (15 с нетяжелой формой АА, шесть с ТАА) с количеством тромбоцитов < 30000/мкл принимали элтромбопаг с повышением дозы (25, 50, 75 или 100 мг один раз в день) в зависимости от индивидуальной реакции тромбоцитов. Пациенты, с положительным клиническим ответом на терапию, продолжали лечение элтромбопагом более 6 мес. Первичной конечной точкой исследования был гематологический ответ через 6 мес., определяемый как улучшение показателей крови или потребности в переливании крови. Десять (48%) пациентов достигли положительного гематологического ответа, по крайней мере, в одной линии через 6 мес. Шесть пациентов достигли трех- и/или двухлинейного ответа при продолжении лечения элтромбопагом более 6 мес, а 2 пациентам лечение элтромбопагом больше не требовалось [19].

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

Проведено клиническое исследование лекарственного взаимодействия для определения потенциального влияния элтромбопага на фармакокинетику розувастатина, субстрата OATPIB1 и BCRP. Элтромбопаг при приеме в дозе 75 мг один раз в сутки в течение 5 дней с розувастатином в дозе 10 мг (однократно) повышал Cmax розувастатина в плазме крови на 103% (90% ДИ: 82–126%) и AUC(0-∞) на 55% (90% ДИ: 42–69%) [20].

Проведено клиническое исследование лекарственного взаимодействия, чтобы определить потенциальное влияние совместного приема элтромбопага с антацидом, содержащим поливалентные катионы металлов. Однократный прием элтромбопага в дозе 75 мг с антацидом (1524 мг гидроксида алюминия и 1425 мг карбоната магния) снижал AUC(0-∞) и Cmax элтромбопага в плазме крови на 70% [21]**.**

Проведено клиническое исследование лекарственного взаимодействия для оценки потенциального влияния элтромбопага на фармакокинетику субстратов изоферментов CYP. Введение элтромбопага в дозе 75 мг один раз в день в течение 7 дней с разовыми дозами субстратов CYP не ингибировало и не индуцировало CYP1A2 (кофеин), CYP2C9 (флурбипрофен), CYP2C19 (омепразол) или CYP3A4 (мидазолам) [22]**.**

В клиническом исследовании TPL111716 с участием 40 здоровых добровольцев оценили эффект потенциального лекарственного взаимодействии между элтромбопагом и лопинавиром/ритонавиром. Основные цели исследования заключались в оценке влияния лопинавира/ритонавира на фармакокинетику элтромбопага в плазме крови после введения лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг два раза в день в течение 14 дней с однократным приемом элтромбопага в дозе 100 мг у здоровых взрослых добровольцев. Совместное применение элтромбопага с лопинавиром/ритонавиром может вызвать снижение концентрации элтромбопага [23].

Однократный прием элтромбопага в дозе 50 мг с циклоспорином в дозе 200 мг привел к снижению Cmax и AUC(0-∞) элтромбопага на 25% (90% ДИ: 15–35%) и 18% (90% ДИ: 8–28 % ) соответственно. Совместный прием циклоспорина в дозе 600 мг снижал Cmax и AUC(0-∞) элтромбопага на 39% (90% ДИ: 30–47%) и 24% (90% ДИ: 14–32%) соответственно [24].

В исследовании с участием 28 здоровых добровольцев установлено, что совместный прием элтромбопага в дозе 200 мг (однократно) на фоне многократного приема боцепревира в дозе 80 мг три раза в день существенно не влиял на значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в интервале дозирования (AUC0-τ), но увеличивал его Cmax на 20%. В исследовании с участием 28 здоровых добровольцев установлено, что совместный прием элтромбопага в дозе 200 мг (однократно) на фоне многократного приема телапревира в дозе 750 мг три раза в сутки не влиял на экспозицию телапревира в плазме крови [25].

## 4.1.2. Фармакодинамика

Дозозависимое увеличение количества тромбоцитов наблюдали в трех клинических исследованиях после многократного приема элтромбопага здоровыми взрослыми добровольцами. В исследовании SB497115/002 участники исследования (n = 9 в группе) сначала принимали элтромбопаг перорально однократно, а после периода вымывания в течение 1 недели принимали 1 раз в день в течение 10 дней в дозах 5, 10, 20, 30, 50 или 75 мг/сут. Нормальная внутрисубъектная вариабельность количества тромбоцитов составляла 0,8–1,2. От исходного уровня в течение четырехнедельного периода наблюдали дозозависимое увеличение количества тромбоцитов по крайней мере в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем в тех когортах, которые принимали элтромбопаг в дозе 20, 30, 50 или 75 мг. У 1 из 9 добровольцев, получавших элтромбопаг в группе дозирования 20 мг, наблюдали более чем 1,3-кратное увеличение количества тромбоцитов. Аналогичное или большее увеличение наблюдали у 6/9 участников исследования в группе дозирования 30 мг и у всех участников исследования (n = 17) в группах дозирования 50 и 75 мг [8].

В исследовании TRA105580 после 10-дневного ежедневного приема препарата (n = 42, мужчины) наблюдали увеличение количества тромбоцитов на 10700 тромбоцитов/мкл в группе плацебо, 128500 тромбоцитов/мкл для в группе элтромбопага в дозе 25 мг, 195000 тромбоцитов/мкл в группе элтромбопага в дозе 50 мг и 202200 тромбоцитов/мкл в группе элтромбопага в дозе 75 мг. Количество тромбоцитов достигло максимального уровня на 14 день после начала приема препарата и вернулось к исходным значениям в периоды последующего наблюдения [6].

В исследовании TRA102860 после 5-дневного ежедневного введения препарата (n = 33, 18 мужчин и 15 женщин) наблюдали увеличение количества тромбоцитов на 14200 тромбоцитов/мкл в группе плацебо, 67400 тромбоцитов/мкл в группе элтромбопага в дозе 100 мг, 107300 тромбоцитов/мкл в группе элтромбопага в дозе 150 мг и 149600 тромбоцитов/мкл в группе элтромбопага в дозе 200 мг. Количество тромбоцитов достигло максимального уровня на 14 день после начала приема препарата и вернулось к исходным значениям в периоды последующего наблюдения [6].

Проведено исследование эффективности элтромбопага среди пациентов с хроническими заболеваниями печени и тромбоцитопенией. В исследовании приняли участие 38 пациентов (количество тромбоцитов < 50000/мкл). Двадцать шесть пациентов были рандомизированы для приема 12, 25 или 37,5 мг элтромбопага 1 раз в день в течение нескольких недель. Через 14 дней приема препарата отметили увеличение количества тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем: 24800, 54000 и 60000/мкл в группах элтромбопага в дозе 12,5, 25 или 37,5 мг соответственно. Среднее количество тромбоцитов увеличилось в течение 2 недель после начала приема элтромбопага во всех группах и оставалось на том же уровне в течение 2 недель после окончания лечения в группе элтромбопага в дозе 12,5 мг, тогда как количество тромбоцитов достигло максимального уровня через неделю после окончания лечения в группах элтромбопага в дозе 25 или 37,5 мг [16].

Есть данные, что прием элтромбопага индуцирует повышение уровня железа в плазме крови. Кроме того, отметили снижение уровня ферритина у некоторых пациентов, проходящих длительную терапию элтромбопагом, что свидетельствует о клинически значимом хелатирующем эффекте препарата [26].

У пациентов, проходящих длительную терапию элтромбопагом, наблюдали первоначальное повышение показателей железа, которое сопровождалось прогрессивным снижением всех маркеров (особенно ферритина), предполагающий прогрессивный клиренс мобилизованного железа. Эти данные согласуются с истощением запасов железа, наблюдаемым у детей с иммунной тромбоцитопенией после 3–9 мес. терапии элтромбопагом, при этом в 8 из 12 случаев наблюдают снижение уровня ферритина и в трех случаях развилась анемия [27].

## 4.1.3. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

При сочетании элтромбопага с другими лекарственными препаратами для лечения ИТП следует контролировать уровень тромбоцитов, чтобы избежать его выхода за пределы рекомендуемого диапазона [11].

## 4.2. Безопасность и эффективность

**4.2.1. Эффективность применения элтромбопага в рамках регистрационных исследований**

В двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы III, RAISE (TRA102537) и TRA100773B, и двух открытых исследованиях, REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325), оценивали безопасность и эффективность элтромбопага у взрослых пациентов, ранее получавших лечение при хронической ИТП. В целом элтромбопаг применялся 277 пациентами с ИТП по крайней мере в течение 6 месяцев и 202 пациентами по крайней мере в течение 1 года. В обоих исследованиях RAISE и TRA100773B ответ на терапию элтромбопагом относительно плацебо был схожим, независимо от применения лекарственного препарата при ИТП, статуса спленэктомии и количества тромбоцитов на исходном уровне (≤15 000/мкл, >15 000/мкл) при рандомизации. Открытое исследование повторных доз показало, что эпизодическое применение многократных курсов элтромбопага не подтверждало отсутствие ответа на терапию. Элтромбопаг применялся у 302 пациентов с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили 1 год, 180 завершили 2 года, 107 завершили 3 года, 75 завершили 4 года, 34 завершили 5 лет, и 18 завершили 6 лет исследования. Среднее количество тромбоцитов на исходном уровне до применения элтромбопага составляло 19 000/мкл. Среднее количество тромбоцитов в 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 год исследования составляло 85 000/мкл, 85 000/мкл, 105 000/мкл, 64 000/мкл, 75 000/мкл, 119 000/мкл и 76 000/мкл соответственно.

Эффективность и безопасность элтромбопага для лечения тромбоцитопении у пациентов с ВГС оценивались в двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ENABLE 1 в качестве антивирусного лечения применялся пегинтерферон альфа-2a + рибавирин, а в исследовании ENABLE 2 применялся пегинтерферон альфа-2b + рибавирин. Пациенты не получали антивирусных препаратов прямого действия. Первичной конечной точкой эффективности для обоих исследований являлся устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как процент пациентов с отсутствием определяемого ВГС-РНК в неделю 24 после завершения запланированного периода лечения. В обоих исследованиях ВГС у значительно большего процента пациентов, получавших лечение с применением элтромбопага (n=201, 21%), достигался УВО по сравнению с лицами, получавшими лечение плацебо (n=65, 13%).

Элтромбопаг исследовался в несравнительном одноцентровом открытом исследовании с участием 43 пациентов с тяжелой апластической анемией с трудно поддающейся лечению тромбоцитопенией по крайней мере после одной предварительной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), и количество тромбоцитов которых составляло ≤30 000/мкл. Первичной конечной точкой являлся гематологический ответ, оцениваемый через 12 недель лечения с применением элтромбопага. Гематологический ответ определялся как соответствие следующим одному или нескольким критериям: увеличение количества тромбоцитов до 20 000/мкл выше исходного уровня или стабилизация количества тромбоцитов при отсутствии потребности в трансфузиях в течение как минимум 8 недель; повышение гемоглобина до >1,5 г/дл или снижение трансфузий эритроцитов на ≥4 единицы в течение 8 последовательных недель; 100% увеличение абсолютного количества нейтрофилов (АКН) или увеличение АКН >0,5x109/л.

***Для лечения ИТП у пациентов в возрасте 3 лет и старше***

В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы RAISE (TRA102537) и TRA100773B и в двух открытых исследованиях REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325) оценивали эффективность элтромбопага у взрослых пациентов с ИТП, которым проводили предшествующую терапию ИТП. Всего элтромбопаг назначали 277 пациентам с ИТП для приема в течение не менее 6 мес. и 202 пациентам в течение не менее 1 года [2].

В исследовании RAISE 197 пациентов с ИТП были рандомизированы на 2 группы лечения: элтромбопагом (n = 135) или плацебо (n = 62). Рандомизация была стратифицирована на основе данных спленэктомии, использования лекарственных препаратов для лечения ИТП до начала исследования и количества тромбоцитов в образцах крови пациентов. Дозу элтромбопага корректировали в течение 6-месячного периода лечения в зависимости от индивидуального количества тромбоцитов. Все больные начали лечение с 50 мг элтромбопага. С 29 дня и до конца лечения от 15 до 28% пациентов, получавших элтромбопаг, продолжали принимать ≤ 25 мг препарата и от 29 до 53% принимали 75 мг. Более чем у половины всех пациентов в каждой группе лечения было проведено ≥ 3 предшествующих терапий ИТП, а у 36% в анамнезе была проведена спленэктомия. Среднее количество тромбоцитов до начала исследования было 16000/мкл у пациентов в обеих группах лечения, а в группе элтромбопага поддерживалось на уровне выше 50000/мкл во время всех визитов в рамках исследования, начиная с 15 дня. Напротив, среднее число тромбоцитов у пациентов в группе плацебо оставалось < 30000/мкл на протяжении всего исследования [2].

Количество тромбоцитов в пределах 50000–400000/мкл при отсутствии необходимости неотложной медицинской помощи была достигнуто у статистически значимо большего числа пациентов, получавших элтромбопаг (в течение 6-месячного периода лечения, р < 0,001). Пятьдесят четыре процента пациентов, получавших элтромбопаг, и 13% пациентов, получавших плацебо, достигли такого уровня ответа после 6 недель лечения. Подобный результат сохранялся на протяжении всего исследования: 52% и 16% пациентов ответили на лечение в конце 6-месячного периода лечения (Таблица 4‑4) [2].

**Таблица 4‑4.** Вторичные показатели эффективности терапии элтромбопагом у пациентов с ИТП [2]

| **Параметр** | **Элтромбопаг**  **(n = 135)** | **Плацебо**  **(n = 62)** |
| --- | --- | --- |
| Общее количество недель с количеством тромбоцитов 50000–400000/мкл (± стандартное отклонение) | 11.3 ± 9,46 | 2,4 ± 5,95 |
| Количество пациентов, у которых ≥ 75% результатов оценки количества тромбоцитов составляло 50000–400000/мкл, n (% от общего количества пациентов в группе) | 51 (38%) | 4 (7%) |
| p < 0,001 | |
| Количество пациентов, которые сообщали о каких-либо кровотечениях (классы ВОЗ 1–4) в течение 6 мес., n (% от общего количества пациентов в группе) | 106 (79%) | 56 (93%) |
| p = 0,012 | |
| Количество пациентов, которые сообщали о каких-либо кровотечениях (классы ВОЗ 2–4) в течение 6 мес., n (% от общего количества пациентов в группе) | 44 (33%) | 32 (53%) |
| p = 0,002 | |
| Количество пациентов, которым потребовалось неотложное лечение (% от общего количества пациентов в группе) | 24 (18%) | 25 (40%) |
| p = 0,001 | |
| Количество пациентов, которым проводили предшествующую терапию ИТП | 63 | 31 |
| Количество пациентов, которым потребовалось снижение дозы или отмена базисной терапии n (% от общего количества пациентов в группе) \* | 37 (59%) | 10 (32%) |
| p = 0,016 | |
| **Примечание:**  ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИТП – иммунная тромбоцитопения; \* – 21 из 63 (33%) пациентов из группы элтромбопага, исходно получавших базисную терапию ИТП, прекратили прием всех сопутствующих препаратов для лечения ИТП. | | |

В начале исследования более 70% пациентов с ИТП в каждой группе сообщали о каких-либо кровотечениях (классы Всемирной организации здравоохранения [ВОЗ] 1–4) и более 20% сообщали о клинически значимых кровотечениях (классы ВОЗ 2–4) соответственно. Доля пациентов, получавших элтромбопаг, с любым кровотечением (степень 1–4) и клинически значимым кровотечением (степень 2–4) снизилась по сравнению с исходным уровнем примерно на 50% с 15 дня до конца лечения в течение 6-месячного периода лечения [2].

В исследовании TRA100773B первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, ответивших на лечение, определяемая как пациенты с ИТП, у которых наблюдали увеличение количества тромбоцитов до ≥ 50000/мкл на 43 день по сравнению с исходным уровнем (< 30000/мкл); пациенты, прекратившие участие в исследовании досрочно из-за количества тромбоцитов > 200000/мкл, считались ответившими на лечение, а пациенты, прекратившие исследование по какой-либо другой причине, считались неответившими независимо от числа тромбоцитов. В общей сложности 114 пациентов с ИТП, которым проводили предшествующую терапию ИТП, были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема элтромбопага (n = 76) или плацебо (n = 38) (Таблица 4‑5) [2].

**Таблица 4‑5.** Эффективность терапии элтромбопагом у пациентов с ИТП в исследовании TRA100773B [2]

| **Параметр** | **Элтромбопаг**  **(n = 74)** | **Плацебо**  **(n = 38)** |
| --- | --- | --- |
| **Первичные конечные точки эффективности** | | |
| Количество пациентов, подходящих для оценки эффективности | 73 | 37 |
| Количество пациентов, у которых количество тромбоцитов было ≥ 50000/мкл на протяжении до 42 дней дозирования (по сравнению с начальными показателями < 30000/мкл) (% от общего количества пациентов в группе) | 43 (59%) | 6 (16%) |
| p < 0,001 | |
| **Вторичные конечные точки эффективности** | | |
| Количество пациентов, у которых провели оценку кровотечений (через 43 дня исследования) | 51 | 30 |
| Количество пациентов, у которых отметили кровотечения (классов ВОЗ 1–4) n (% от общего количества пациентов в группе) | 20 (39%) | 18 (60%) |
| p = 0,029 | |
| **Примечание:**  ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИТП – иммунная тромбоцитопения. | | |

Как в исследовании RAISE, так и в TRA100773B ответ на терапию элтромбопагом по сравнению с плацебо был одинаковым, независимо от дозы препарата, статуса спленэктомии и исходного количества тромбоцитов (≤ 15000/мкл, > 15000/мкл) при рандомизации. B подгруппе пациентов с ИТП с исходным уровнем тромбоцитов ≤ 15000/мкл медиана количества тромбоцитов не достигала целевого уровня (> 50000/мкл), хотя в обоих исследованиях у 43% этих пациентов, получавших элтромбопаг, наблюдали ответ через 6 недель лечения. Кроме того, в исследовании RAISE 42% пациентов с исходным числом тромбоцитов ≤ 15000/мкл, получавших элтромбопаг, ответили на лечение в конце 6-месячного периода лечения. От 42 до 60% пациентов, получавших элтромбопаг в исследовании RAISE, получали его в суточной дозе 75 мг с 29 дня до конца лечения [2].

В открытом исследовании с длительным приемом элтромбопага (3 цикла по 6 недель лечения с последующим 4-недельным перерывом в лечении) выяснили, что эпизодическое применение с несколькими курсами элтромбопага не вызывало снижения клинического ответа. Элтромбопаг назначили 302 пациентам с ИТП в открытом расширенном исследовании EXTEND (TRA105325), 218 пациентов завершили терапию в течение 1 года, 180 – в течение 2 лет, 107 – в течение 3 лет, 75 – в течение 4 лет, 34 – в течение 5 лет и 18 – в течение 6 лет. Среднее исходное количество тромбоцитов в крови пациентов составляло 19000/мкл (до приема элтромбопага). Среднее количество тромбоцитов через 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 лет исследования составили 85000/мкл, 85000/мкл, 105000/мкл, 64000/мкл, 75000/мкл, 119000/мкл и 76000/мкл соответственно [2].

Безопасность и эффективность элтромбопага у детей в возрасте от 1 года до 17 лет были изучены в двух исследованиях.

В исследовании TRA115450 (PETIT2) по эффективности элтромбопага, первичной конечной точкой считали устойчивый ответ, определяемый как доля пациентов, получавших элтромбопаг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, которые достигли количества тромбоцитов ≥ 50000/мкл на протяжении как минимум 6 из 8 недель исследования (при отсутствии применения неотложной медицинской помощи). Пациенты имели подтвержденную хроническую ИТП в течение по крайней мере 1 года и имели рефрактерные периоды или рецидивы, по крайней мере, во время одной предшествующей терапии ИТП или невозможность продолжать другие виды лечения ИТП по медицинским показаниям (при количестве тромбоцитов < 30000/мкл). В исследовании приняли участие 92 пациента, которых рандомизировали в три возрастные когорты для терапии элтромбопагом (n = 63) или плацебо (n = 29). Дозу элтромбопага корректировали на основании индивидуального количества тромбоцитов у пациентов [2].

В целом значительно большая доля пациентов, принимавших элтромбопаг (40%), по сравнению с плацебо (3%) достигли первичной конечной точки исследования (отношение шансов [odds ratio, OR] 18,0; 95% ДИ 2,3–140,9; p < 0,001), во всех трех возрастных когортах (Таблица 4‑6) [2].

**Таблица 4‑6.** Показатели устойчивого ответа тромбоцитов по возрастным когортам у пациентов с хронической ИТП [2]

| **Возраст** | **Элтромбопаг, n/N (%)** | **Плацебо, n/N (%)** |
| --- | --- | --- |
| от 12 до 17 лет | 9/23 (39%) [95% ДИ 20%, 61%] | 1/10 (10%) [95% ДИ 0%, 45%] |
| от 6 до 11 лет | 11/26 (42%) [95% ДИ 23%, 63%] | 0/13 (39%) |
| от 1 до 5 лет | 5/14 (36%) [95% ДИ 13%, 65%] | 0/6 (0%) |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал; ИТП – иммунная тромбоцитопения. | | |

Статистически значимо меньшему количеству пациентов, принимавших элтромбопаг, потребовалось неотложное лечение в течение периода исследования по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (19% [12/63] против 24% [7/29], р = 0,032). Изначально 71% пациентов в группе элтромбопага и 69% в группе плацебо сообщали о каких-либо кровотечениях (1–4 классы ВОЗ). На 12 неделе исследования доля пациентов, принимавших элтромбопаг, сообщивших о любом кровотечении, снизилась до половины от исходного уровня (36%). Для сравнения, на 12 неделе 55% пациентов, принимавших плацебо, сообщили о каком-либо кровотечении. Пациентам было разрешено уменьшить или прекратить базовую терапию ИТП только во время открытой фазы исследования, и 53% (8/15) пациентов смогли уменьшить (n = 1) или прекратить (n = 7) базовую терапию ИТП, в основном кортикостероиды, не требующие экстренной терапии [2].

В исследовании TRA108062 (PETIT) первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших уровня тромбоцитов ≥ 50000/мкл по крайней мере один раз между 1 и 6 неделями периода лечения. Пациенты, включенные в исследование (n = 67), имели подтвержденную ИТП в течение как минимум 6 мес. до начала исследования, и у них наблюдали рефрактерные периоды или рецидивы, по крайней мере, во время одной предшествующей терапии ИТП (при количестве тромбоцитов < 30000/мкл). В течение периода дозирования пациенты были рандомизированы по трем возрастным когортам для приема элтромбопага (n = 45) или плацебо (n = 22). Дозу элтромбопага можно было скорректировать в зависимости от индивидуального количества тромбоцитов. В целом статистически значимо большая доля пациентов, принимавших элтромбопаг (62%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (32%), достигли первичной конечной точки исследования (OR 4,3; 95% ДИ 1,4–13,3; p = 0,011). Устойчивый ответ наблюдали у 50% первых ответивших на лечение пациентов в течение 15 из 24 недель в исследования [2].

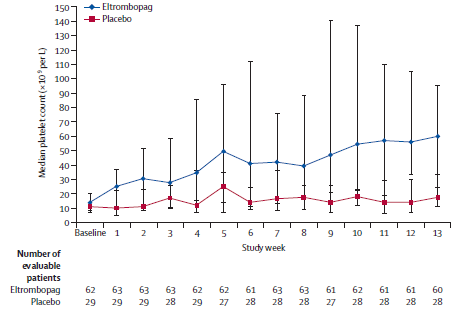
Проведена оценка эффективности элтромбопага в терапии второй линии у взрослых пациентов с первичной ИТП в многоцентровом проспективном исследовании II фазы. Пациенты (n = 51) в возрасте ≥ 18 лет с впервые диагностированной или персистирующей ИТП принимали перорально элтромбопаг в течение 24 недель. Первичной конечной точкой оценки была устойчивой ремиссии после прекращения лечения: доля пациентов с положительным клиническим ответом, которые смогли снизить дозу (с 75 до 25 мг/сут) и прекратить прием элтромбопага, сохранив результат лечения в течение периода наблюдения (6 мес.). Вторичные конечные точки включали связь между некоторыми иммунологическими параметрами (уровни TPO в крови, цитокины и субпопуляции лимфоцитов) и реакцией. По результатам исследования первичная конечной точки достигнута у 13/51 (25%) пациентов, и у 13/34 (38%) пациентов, начавших постепенное снижение дозы. Исходные уровни ТРО не были связаны ни с клиническим ответом (на 24 неделе), ни с возникновением устойчивой ремиссии. Более высокие исходные уровни цитокинов (интерлейкинов 10 и 4 или фактора некроза опухоли α) и остеопонтина были отрицательными факторами, влияющими на клинический ответ на лечение (р = 0,001, 0,008, 0,02 и 0,03 соответственно) (6,7).

Проведено исследование эффективности элтромбопага в терапии ИТП. В двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие пациенты, которые не ответили на предыдущее лечение или имели рецидив после предыдущего лечения. Они принимали начальную дозу 2,5 или 5 мг гетромбопага один раз в день (определяется как группа HETROM-2,5, n = 168 или HETROM-5, n = 171) или плацебо (n = 85). Пациенты, получавшие плацебо и завершившие 10-недельный курс лечения, перешли на прием элтромбопага, а пациенты, получавшие гетромбопаг, продолжали прием гетромбопага в течение следующих 14 недель. Первичной конечной точкой была доля положительных клинических ответов (определяли как число тромбоцитов ≥ 50\*109/л) после 8 недель лечения. По результатам исследования первичная конечная точка была достигнута значительно большим количеством пациентов в группе HETROM-2,5 (58,9%; OR 25,97, 95% ДИ 9,83–68,63; p < 0,0001) и HETROM-5 (64,3%; OR 32,81, 95% ДИ 12,39–86,87; p < 0,0001), чем в группе плацебо (5,9%). Гетромбопаг также превосходил плацебо в достижении тромбоцитов (6,7).

По данным клинического исследования эффективности длительного лечения хронической/персистирующей ИТП элтромбопагом (в течение 6 мес. или менее), прием препарата приводил к увеличению количества тромбоцитов и уменьшению кровотечений. В исследование включили 302 пациента, которые в среднем проходили терапию элтромбопагом (50 или 75 мг/сут) в течение 2,37 года. Медианное количество тромбоцитов увеличилось до 50\*109/л или более в течение недели после начала терапии и сохранялась на протяжении всего периода лечения. В целом, у 259 пациентов (85,8%) количество тромбоцитов достигло ≥ 50\*109/ л (по крайней мере один раз при отсутствии экстренной помощи), а у 133 (52%) из 257 пациентов достигнут постоянный положительный результат (число тромбоцитов было ≥ 50\*109/ л в течение 25 недель или дольше). У пациентов с количеством тромбоцитов ниже 15\*109/ л, большим количеством предшествующих терапий и/или спленэктомией число положительных ответов на терапию было несколько ниже. Тридцать четыре (34%) из 101 пациента, получавших сопутствующее лечение ИТП, прекратили прием одного или более препаратов в результате положительной тенденции клинического ответа. У пациентов с кровотечениями количество симптомов (классы 1–4 по данным ВОЗ) уменьшились с 57% (в начале исследования) до 16% через 1 год терапии элтромбопагом. Исследователи заключили, что длительное применение элтромбопага было эффективным для поддержания количества тромбоцитов на уровне 50\*109/л или выше и снижало кровотечения у большинства пациентов с ИТП длительностью более 6 мес. [28].

Представлено исследование эффективности элтромбопага для лечения детей (от 1 до 17 лет) с хронической ИТП. В исследование включили 92 пациента (63 пациента получали элтромбопаг, а 29 – плацебо), которые проходили терапию в течение 37 недель (13 недель слепого исследования и 24 недели открытого). Начальные дозы элтромбопага для пациентов в возрасте 6–17 лет зависели от массы тела и этнического происхождения и варьировали от 50 мг/сут до 25 мг/сут, начальная доза для пациентов в возрасте 1–5 лет составляла 1,2 мг/кг/сут или 0,25 мг/сут и 8 мг/кг/сут для пациентов из Восточной Азии. По данным исследования у 25 (40%) пациентов, получавших элтромбопаг, по сравнению с одним (3%) пациентом, получавшим плацебо, был достигнут первичный результат (количество тромбоцитов не менее 50\*109/л в течение 6 из последних 8 недель слепого периода (OR: 18-0, 95%; ДИ: 2,3–140,9; р = 0,0004). Ответы были одинаковыми во всех когортах (увеличение числа тромбоцитов элтромбопага по сравнению с плацебо: 39% против 10% для пациентов в возрасте 12–17 лет, 42% против 0% для пациентов в возрасте 6–11 лет и 36% против 0% для пациентов в возрасте 1–5 лет) (Рисунок 4‑1) [29].

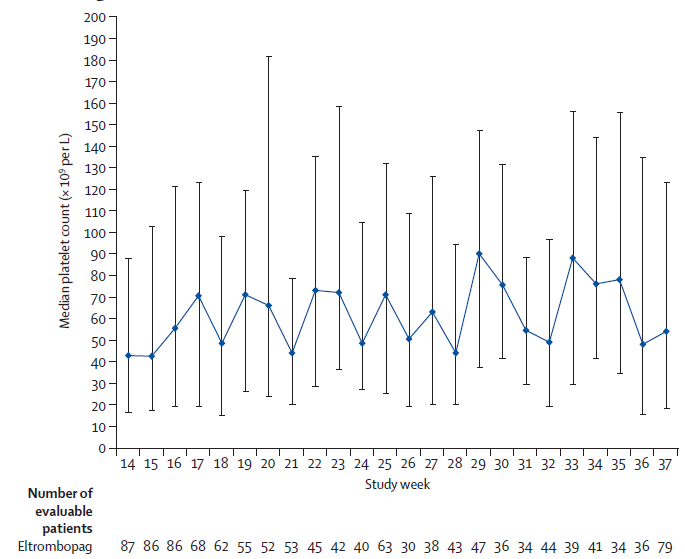
**Рисунок 4‑1.** Среднее количество тромбоцитов в течение двойного слепого периода [29]



**Примечание:** Median platelet count (х109 per L) – среднее количество тромбоцитов (\*109 /мл); Study week – неделя исследования; Number of evaluable patients (Eltrombopag/Placebo) – число пациентов, у которых собраны данные в группе лечения элтромбопагом/плацебо; данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

У пропорционально меньшего числа пациентов, принимавших элтромбопаг (23 (37%) из 63 пациентов), наблюдали кровотечения 1–4 степени по классификации ВОЗ в конце двойного слепого периода исследования, по сравнению с данными пациентов, которые получал плацебо (16 (55%) из 29 пациентов). Кровотечения 2–4 степени встречались с одинаковой частотой у пациентов, получавших элтромбопаг и плацебо (3 (5%) пациента, получавших элтромбопаг, и 2 (7%) пациента, получавших плацебо). В течение 24-недельного периода открытого исследования у 70 (80%) из 87 пациентов количество тромбоцитов достигло ≥ 50\*109/ л (по крайней мере один раз) (Рисунок 4‑2) [29].

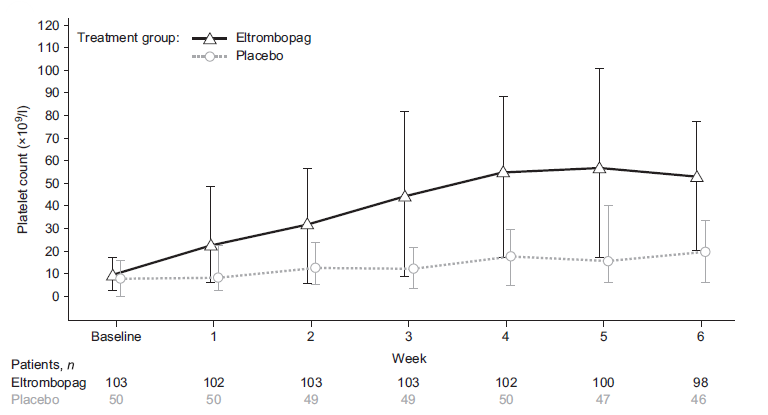
**Рисунок 4‑2.** Среднее количество тромбоцитов в течение открытого периода [29]



**Примечание:** Median platelet count (х109 per L) – среднее количество тромбоцитов (\*109 /мл); Study week – неделя исследования; Number of evaluable patients (Eltrombopag/Placebo) – число пациентов, у которых собраны данные в группе лечения элтромбопагом/плацебо; данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Эффективность элтромбопага в терапии ИТП исследовали у пациентов из Китая. Пациенты принимали препарат в начальной дозе 25 мг (поскольку экспозиция элтромбопага у выходцев из Восточной Азии в плазме крови выше, чем у европейцев). В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании фазы III приняли участие 155 пациентов с хронической ИТП, ранее проходившее лечение. Дозу препарата корректировали (25–75 мг/день) для поддержания количества тромбоцитов на уровне 50–250\*109/л. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов с количеством тромбоцитов ≥ 50\*109/л после 42 дней лечения. По результатам исследования после 42 дней приема препарата у 57,7% пациентов, получавших элтромбопаг (n = 104), и у 6% пациентов, получавших плацебо (n = 51), количество тромбоцитов достигло ≥ 50\*109/л (Рисунок 4‑3) [30].

**Рисунок 4‑3.** Среднее количество тромбоцитов в течение первых 6 недель терапии элтромбопагом [30]



**Примечание:** Platelet count (х109/L) – среднее количество тромбоцитов (х 109/мл); Week – неделя исследования; Patients, n (Eltrombopag/Placebo) – число пациентов, у которых собраны данные в группе лечения элтромбопагом/плацебо; Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Вероятность достижения количества тромбоцитов ≥ 50\*109/л была в 26,08 раз выше у пациентов, принимавших элтромбопаг, по сравнению с плацебо (p <0,001). По сравнению с плацебо время до положительного клинического ответа и продолжительность ответа были лучше у пациентов, принимавших элтромбопаг (р <0,001 по сравнению с плацебо), а вероятность любого кровотечения снижалась на 72% (р = 0,001 по сравнению с плацебо) [30].

Представлено исследование оценки эффективности элтромбопага при лечении у пациентов японцев с ИТП в более низких начальных дозах (12,5 мг) и максимальной дозой (50 мг) (по сравнению со стандартными начальными (50 мг) и максимальными (75 мг) дозами, одобренными в США и Европе). В исследование включили 23 пациента с хроническим ИТП (с количеством тромбоцитов < 30000/мкл), ранее проходивших лечение. Пациенты приняли участие в многоцентровом исследовании и были распределены в группы лечения: двойная слепая плацебо-контролируемая фаза в течение 6 недель (n = 15 принимали элтромбопаг и n = 8 плацебо) и открытая в течение 6 мес. (n = 23 принимали элтромбопаг). По результатам исследования частота положительных клинических ответов (количество тромбоцитов ≥ 50000/мкл) на 6 неделе слепой фазы исследования составляла 60% у пациентов, получавших элтромбопаг, и 0% у пациентов, получавших плацебо (Рисунок 4‑4) [31].

**Рисунок 4‑4.** Доля клинических ответов на лечение и среднее количество тромбоцитов за 6 недель исследования [31]

Diagram, box and whisker chart

Description automatically generated

**Примечание:** Median platelet count (х103/μL) – среднее количество тромбоцитов (\*103/мкл); Responders, % - клинические ответы, %; Study week – неделя исследования; Median platelet count (Eltrombopag/Placebo) – число пациентов, у которых собраны данные в группе лечения элтромбопагом/плацебо (виде линий); Responders (Eltrombopag/\*no responders in the placebo cohort) – клинические ответы в группе лечения элтромбопагом (\* в группе плацебо ответивших на лечение нет); данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Примечательно, что у 22% (5/23) пациентов имели положительный клинический ответ на прием 12,5 мг элтромбопага в течение первых 3 недель лечения. У пациентов отметили снижение кровотечения при лечении элтромбопагом по сравнению с исходным уровнем [31].

Эффективность элтромбопага исследована при лечении у взрослых пациентов с ранее леченной ИТП, продолжительностью более 6 мес., у которых исходное количество тромбоцитов было ниже < 30000/мкл. Пациенты (n = 197) были рандомизированы (в соотношении 2:1) для лечения стандартной терапией плюс приемом 50 мг элтромбопага или соответствующего плацебо один раз в день в течение 6 мес. Дозу элтромбопага модифицировали на основе реакции тромбоцитов. У пациентов оценивали ответ на лечение (определяемый как количество тромбоцитов ≥ 50000/мкл) еженедельно в течение первых 6 недель и по крайней мере один раз каждые 4 недели после этого. По результатам исследования 106 (79%) пациентов в группе элтромбопага имели положительный клинический ответ хотя бы один раз за время исследования по сравнению с 17 (28%) пациентами в группе плацебо. Вероятность положительного клинического ответа была выше у пациентов в группе элтромбопага по сравнению с пациентами в группе плацебо в (OR: 8,2, 99% ДИ: 3,59–18,73; p < 0,0001). У 37 (59%) пациентов, получавших элтромбопаг, уменьшили сопутствующую терапию по сравнению с десятью (32%) пациентами, получавшими плацебо (p = 0,016) (6,7).

Опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа доступных данных клинических исследований, проведенного с целью оценки влияния лечения элтромбопагом у пациентов с хронической ИТП на повышение выживаемости. Исследователи провели поиск опубликованных рандомизированных контролируемых клинических исследований в базах данных PubMed, Cochrane и Scopus, используя следующую стратегию поиска («Элтромбопаг» ИЛИ «Бензоаты» ИЛИ «Гидразины») И («Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» ИЛИ «иммунная тромбоцитопения» ИЛИ «Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» ИЛИ «Пурпура» ИЛИ «иммунная тромбоцитопения» ИЛИ «аутоиммунная тромбоцитопения» ИЛИ «болезнь Верльгофа»). По данным исследования выяснили, что элтромбопага дает значительно несколько более высокий общий клинический ответ тромбоцитов, чем плацебо (отношение рисков [risk ratio, RR] 3,42; 95% ДИ 2,51–4,65; p > 0,0001), общие результаты были однородными (p = 0,27, I2 = 22%). В группе элтромбопага частота кровотечений была ниже, чем в группе плацебо (RR 0,65; 95% ДИ 0,48–0,87; p = 0,003); общие результаты были неоднородными (p = 0,001, I2 = 75%). После исключения одного из источников результаты были однородными и по-прежнему были в пользу положительного клинического ответа у пациентов, принимавших элтромбопаг (RR 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93, p = 0,008) [32].

Ряд авторов провели систематический обзор и сетевой метаанализ исследований эффективности элтромбопага у пациентов с персистирующей ИТП. В анализ включили только рандомизированные контролируемые испытания препаратов второй линии терапии у взрослых пациентов с персистирующей ИТП с тромбоцитарным ответом, числом тромбоцитов, любым кровотечением или серьезными НЯ. Данные 12 исследований (n = 1313) были включены в анализ. По данным исследования элтромбопаг и ромиплостин были более эффективными в терапии ИТП по сравнению с плацебо (RR 1,10; 95% ДИ 0,46–2,67). Оба препарата превосходили ритуксимаб и рекомбинантный человеческий TPO + ритуксимаб с соответствующими RR 4,56 (1,89, 10,96) и 4,18 (1,21, 14,49) для элтромбопага, и 4,13 (1,56, 10,94) и 3,79 (1,02, 14,09) для ромиплостима. По количеству производимых тромбоцитов у пациентов ромиплостим занял первое место, за ним элтромбопаг, TPO + ритуксимаб и ритуксимаб. Согласно кластерному ранжированию, ромиплостим имел наилучшее соотношение между краткосрочной эффективностью и НЯ, за ним следует элтромбопаг. Таким образом, исследователи заключили, что ромиплостим и элтромбопаг могут обеспечить высокую эффективность и безопасность [33].

Есть данные систематического обзора и сетевого метаанализа исследований эффективности элтромбопага у детей и взрослых с персистирующей ИТП. В окончательный анализ были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (n = 611). По данным исследования элтромбопаг был более эффективными в терапии ИТП по сравнению с плацебо (RR 3,42; 95% ДИ 2,51–4,65; p < 0,0001). Эффективность элтромбопага у детей и взрослых существенно не различалась, за исключением частоты кровотечений (RR 0,83 против 0,51; р = 0,008). Элтромбопаг является переносимым и эффективным препаратом для лечения хронической ИТП у детей и взрослых [34].

Представлены данные другого систематического обзора и сетевого метаанализа исследований эффективности элтромбопага у детей с ИТП. Всего было включено 11 исследований, включая 2 рандомизированных контролируемых испытания и 9 когортных исследований. По данным мета-анализ 9 когортных исследований выяснили, что элтромбопаг имел частоту положительных клинических ответов около 70% (95% ДИ 65–76%) при лечении детей с ИТП без серьезных побочных эффектов. По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований выяснили, что в группе лечения элтромбопагом частота положительных клинических ответов ответа была выше, чем в группе плацебо (RR 2,64; 95% ДИ 1,58–4,44; p < 0,05), в то время как значимой разницы в показателях НЯ и серьезных НЯ между двумя группами не было (p > 0,05) [35].

***Для лечения пациентов*** ***в возрасте 18 лет и старше с ХВГС***

Были проведены 2 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследования для оценки эффективности и безопасности элтромбопага у пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС: ENABLE 1 (группы элтромбопага [n = 450] и плацебо [n = 232]) и ENABLE 2 (группы элтромбопага [n = 506] и плацебо [n = 253]). В первой фазе исследования (до начала приема противовирусных препаратов) количество тромбоцитов возрастало в течение первой недели лечения элтромбопагом, а среднее время достижения целевого количества тромбоцитов ≥ 90\*109/л составляло приблизительно 2 недели. После этого 95% пациентов смогли начать противовирусную терапию, при этом более 80% пациентов получали элтромбопаг в суточной дозе 25 мг или 50 мг при рандомизации в фазу противовирусного лечения. В обоих исследованиях значительно большая часть пациентов, получавших элтромбопаг (n = 201, 21%), достигла устойчивого вирусологического ответа по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (n = 65, 13%) (Таблица 4‑7) [2].

**Таблица 4‑7.** Вирусологический ответ у пациентов с ХВГС в клинических исследованиях ENABLE 1 и ENABLE 2 [2]

| **Параметр** | **Общие данные** | | **ENABLE 1a** | | **ENABLE 2b** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Количество пациентов, достигших целевого количества тромбоцитов и начавших противовирусную терапиюс | 1,439/1,520 (95%) | | 680/715 (95%) | | 759/805 (94%) | |
| **Количество пациентов, начавших противовирусную терапию** | **Элтром-бопаг**  **(n = 956)** | **Плацебо**  **(n = 485)** | **Элтромбопаг**  **(n = 450)** | **Плацебо**  **(n = 232)** | **Элтром-бопаг**  **(n = 506)** | **Плацебо**  **(n = 253)** |
| **% пациентов, достигших вирусологического ответа** | | | | | | |
| **Общее количество пациентов с устойчивым вирусологическим ответомd** | 21% | 13% | 23% | 14% | 19% | 13% |
| Генотипы вируса гепатита С | | | | | | |
| генотип 2/3 | 35 | 25 | 35 | 24 | 34 | 25 |
| генотип 1/4/6e | 15 | 8 | 18 | 10 | 13 | 7 |
| Концентрации альбумина | | |  | | | |
| ≤ 35 г/л | 11 | 8 |  | | | |
| ≤ 35 г/л | 25 | 16 |
| MELD балл | | |  | | | |
| ≥ 10 | 18 | 10 |  | | | |
| < 10 | 23 | 17 |
| **Примечание:**  MELD – model for end-stage liver disease (модель терминальной стадии заболевания печени); a – элтромбопаг в комбинации с пегинтерфероном α-2а (180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель для генотипов 1/4/6; 24 недели для генотипа 2/3) плюс рибавирин (800–1200 мг ежедневно в два приема, перорально); b – элтромбопаг в комбинации с пегинтерфероном α-2а (1,5 мкг/кг один раз в неделю в течение 48 недель для генотипов 1/4/6; 24 недели для генотипа 2/3) плюс рибавирин (800–1400 мг ежедневно в два приема, перорально); c – целевое количество тромбоцитов составило ≥ 90000/мкл в ENABLE 1 и ≥ 100000/мкл в ENABLE 2; в ходе ENABLE 1682 пациента были рандомизированы на этап противовирусного лечения, однако 2 пациента отозвали свое согласие до начала противовирусной терапии; d – p < 0,05 для элтромбопага по сравнению с плацебо; e – 64% пациентов, участвовавших в ENABLE 1 и ENABLE 2, имели генотип 1. | | | | | | |

У большей части пациентов, принимавших элтромбопаг, был достигнут устойчивый вирусологический ответ независимо от исходного количества тромбоцитов по сравнению с плацебо. У пациентов с высокой вирусной нагрузкой (> 800000 частиц) частота устойчивого вирусологического ответа составила 18% для группы лечения элтромбопагом по сравнению с 8% для плацебо. Существенно больше пациентов полностью прошли противовирусную терапию и достигли результатов: ранний вирусологический ответ, полный вирусологический ответ, ответ на лечение и устойчивый вирусный ответ через 12 недель при лечении элтромбопагом [2].

В другом исследовании эффективность элтромбопага оценили у 74 пациентов с циррозом печени, связанным с ХВГС, и исходным количеством тромбоцитов от 20000 до менее 70000/мл. Пациентов рандомизировали на группы лечения в зависимости от принимаемой дозы элтромбопага (30, 50 или 75 мг/сут) или плацебо в течение 4 недель. По результатам исследования на 4 неделе количество тромбоцитов увеличилось до 100000/мл или более у 0 из 17 пациентов, принимавших плацебо, у 9 из 12 (75 %), принимавших 30 мг элтромбопага, у 15 из 19 (79%), принимавших 50 мг элтромбопага, и у 20 из 21 (95%), принимавших 75 мг элтромбопага (р < 0,001). Противовирусную терапию начали 49 пациентов (4 из 18 пациентов, принимавших плацебо, 10 из 14, принимавших 30 мг элтромбопага, 14 из 19, принимавших 50 мг элтромбопага, и 21 из 23, принимавших 75 мг элтромбопага). Противовирусную терапию (в течение 12 недель) с одновременным приемом элтромбопага или плацебо завершили 36 , 53% и 65% пациентов, принимавших элтромбопаг в дозах 30, 50 и 75 мг/сут соответственно, и 6% пациентов в группе плацебо (6,7).

Опубликованы результаты предварительного клинического испытания элтромбопага для терапии пациентов с циррозом печени. В исследование включили 5 пациентов мужского пола в возрасте от 49 до 75 лет (57,6 ± 10,4 года) с хроническим заболеванием печени и инфекцией, вызванной ХВГС, с тромбоцитопенией, но без рака. Элтромбопаг в дозах от 6,25 до 50 мг/сут (18,75 ± 18,22 мг/сут) для приема пяти пациентам в течение 6 мес. Во время исследования у всех пациентов количество тромбоцитов поддерживалось на уровне от 10 до 15\*1010/л. Показатели функции печени у больных были стабильны на протяжении всего клинического исследования, хотя авторы прогнозировали одинаковую степень улучшения функции печени по сравнению с трансфузией тромбоцитов. Отметили, что объем печени также был стабильным, и не наблюдали никаких раковых поражений. Исследователи отметили безопасность применения безопасности длительного применения элтромбопага у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ХВГС [36].

***Для лечения ТАА у пациентов*** ***в возрасте 3 лет и старше в комбинации со стандартной ИСТ***

Элтромбопаг изучали в рамках одногруппового одноцентрового открытого исследования с участием 43 пациентов с ТАА с рефрактерной тромбоцитопенией после как минимум одной предшествующей ИСТ и у которых количество тромбоцитов было ≤ 30000/мкл. Большинства пациентов, 33 (77%), имели «первичное рефрактерное заболевание», определяемое как отсутствие предшествующего адекватного ответа на ИСТ в любой линии. У остальных 10 пациентов реакция тромбоцитов на предшествующую терапию была недостаточной. Все 10 пациентов ранее получали по крайней мере 2 схемы ИСТ, а 50% получали по крайней мере 3 схемы ИСТ ранее [2].

В начале исследования среднее количество тромбоцитов у пациентов составляло 20000/мкл, уровень гемоглобина – 8,4 г/дл, абсолютное количество нейтрофилов – 0,58\*109/л, абсолютное количество ретикулоцитов – 24,3\*109/л. Из всех участников исследования 86% зависели от трансфузий эритроцитов, а 91% – от трансфузий тромбоцитов. Большинство пациентов (84%) ранее проходили как минимум 2 ИСТ. У 3 пациентов были цитогенетические аномалии [2].

Первичной конечной точкой исследования был гематологический ответ, который определяли через 12 недель лечения элтромбопагом. Гематологический ответ определяли как соответствие одному или нескольким из следующих критериев: увеличение количества тромбоцитов до 20000/мкл выше исходного уровня или стабильное количество тромбоцитов при отсутствии зависимости от трансфузий компонентов крови в течение как минимум 8 недель; повышение уровня гемоглобина более чем на 1,5 г/дл или снижение количества трансфузий эритроцитов на ≥ 4 единиц в течение 8 недель подряд; увеличение абсолютного числа нейтрофилов на 100% или увеличение до > 0,5\*109/л [2].

По результатам исследования частота гематологических ответов составила 40% (17/43 пациентов; 95% ДИ 25–56), большинство из них были однолинейными ответами (13/17, 76%), в то время как на 12 неделе наблюдали 3 двухлинейных и 1 трехлинейный ответ. Через 16 недель, если не наблюдали гематологического ответа или независимости от трансфузий компонентов крови прием элтромбопага прекращали. Пациенты, которые ответили на терапию, продолжали прием препарата в расширенной фазе исследования. В общей сложности 14 пациентов вошли в расширенную фазу исследования. У 9 из этих пациентов был достигнут мультилинейный ответ, 4 из 9 продолжил лечение, а 5 завершили лечение элтромбопагом и у них сохранился полученный ответ (наблюдение от 5,7 до 22,5 мес.). Остальные 5 пациентов прекратили лечение, 3 из-за рецидива во время дополнительного визита через 3 мес. [2].

Во время лечения элтромбопагом 59% пациентов (23/39) стали независимыми от трансфузий тромбоцитов и 27% (10/37) стали независимыми от трансфузий эритроцитов (56 дней без трансфузий). Самый длинный период без трансфузий тромбоцитов у не ответивших на лечение пациентов составил 27 дней (в среднем). Самый длинный период без трансфузий тромбоцитов у ответивших на лечение составил 287 дней (в среднем). Самый продолжительный период без трансфузий эритроцитов у пациентов, не ответивших на лечение, составил 29 дней (в среднем). Самый продолжительный период без трансфузий эритроцитов у ответивших на лечение составил 266 дней (в среднем). У более чем 50% ответивших на лечение пациентов, которые в начале исследования были зависимы от трансфузий компонентов крови, наблюдали > 80% снижение потребности в трансфузиях как тромбоцитов, так и эритроцитов по сравнению с исходным уровнем [2].

Описаны предварительные результаты продолжающегося нерандомизированного открытого исследования фазы II (ELT116826) поддерживающего эффекта приема элтромбопага у пациентов с рефрактерной ТАА. Из 21 пациентов у 52% наблюдали гематологический ответ через 6 мес. после начала лечения. Мультилинейный ответ отметили у 45% пациентов [2].

Опубликовано исследование эффективности элтромбопага для лечения ТАА у пациентов в возрасте до 18 лет. Дети получали элтромбопага плюс стандартную ИСТ (n = 40) или только ИСТ (n = 87). По данным исследования не обнаружили существенной разницы ни в частоте общего ответа (70% в группе лечения элтромбопагом + ИСТ и 72% в группе ИСТ, p = 0,78), ни в частоте полного ответа среди пациентов двух групп лечения через 6 мес. Взрослые (≥ 18 лет) имели значительно лучший общий ответ на лечение в группе элтромбопага (82% в группе лечения элтромбопагом + ИСТ и 58% в группе ИСТ, p = 0,001). У детей младшего возраста частота ответов на лечение была ниже, чем у подростков. Тенденция к рецидивам была выше, а выживаемость значительно ниже у детей, получавших элтромбопаг, по сравнению с получавшими только ИСТ. Добавление элтромбопага к стандартной ИСТ не улучшало исходы у детей с ТАА, ранее не получавших лечения. Исследователи заключили, что в педиатрической популяции элтромбопага не должен автоматически считаться стандартом лечения [37].

Опубликованы результаты исследования эффективности элтромбопага для лечения АА. В исследование включили 92 пациента, которых разделили на 3 группы. Группы различались по времени начала и продолжительности режима лечения элтромбопагом (группа 1 получала элтромбопаг от 14 дней до 6 мес., группа 2 – от 14 дней до 3 мес. и группа 3 – от 14 дней до 6 мес.). По результатам исследования частота полного ответа через 6 мес. составила 33% в группе 1, 26% в группе 2 и 58% в группе 3. Общая частота ответа через 6 мес. составила 80%, 87% и 94% соответственно. При медиане наблюдения 2 года выживаемость составила 97%: один пациент умер во время исследования от негематологической причины. Было отмечено заметное увеличение клеток костного мозга, числа CD34+ клеток и частоты ранних гемопоэтических клеток-предшественников [38].

Представлены результаты долгосрочного наблюдения эффективности лечения элтромбопагом у пациентов с ТАА. По данным наблюдения (в течение 4 лет, n = 178) кумулятивная частоте рецидивов составила 39% у пациентов, ответивших на лечение и получавших поддерживающую терапию циклоспорином и элтробопагом, а частота клональной эволюции составила 15% среди всех пациентов. Рецидивы возникали в различные моменты времени. Большинству пациентов с рецидивом повторно назначали терапевтические дозы циклоспорина + элтробопага, на что у две трети пациентов зафиксировали ответ. Клональная эволюция в миелоидную опухоль или аномалию хромосомы 7 (высокий риск) отмечена у 5,7% пациентов (приводила к снижению общей выживаемости) [39].

Опубликованы результаты исследования эффективности элтромбопага у пациентов с АА из Японии. Пациенты (n = 10: 9 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет, 1 пациент – от 65 до 74 лет), ранее не получавшие ИСТ, получали комбинацию элтромбопага (75 мг/сут внутрь с 15 дня исследования с последующим снижением дозы на 25 мг/сут каждые 2 недели в соответствии с количеством тромбоцитов), антитимоцитарного кроличьего глобулина (2,5–3,75 мг/кг/сут внутривенно с 1 по 5 дни исследования) и циклоспорина (3 мг/кг 2 раза/сут внутрь с 1 дня по 26 неделю исследования). Частота ответов на 26 и 52 неделе составили 70 и 60% соответственно. Частота ответов на 26 неделе составил 100% (все 3 пациента) у пациентов с нетяжелой формой АА и 57,1% (4/7) у пациентов с ТАА. Среди пациентов, зависимых от переливания крови, 66,7% (4/6) и 62,5% (5/8) стали независимыми от переливания эритроцитов и тромбоцитов, соответственно [40].

Представлены результаты метаанализа данных в китайских и английских медицинских базах данных с использованием следующих поисковых терминов: «антитимоцитарный глобулин», «ТАА» и «элтромбопаг». Пациенты экспериментальной группы получали антитимоцитарный глобулин в сочетании с элтромбопагом, а пациенты контрольной группы получали только антитимоцитарный глобулин. Всего в метаанализ было включено 16 источников. Частота положительных клинических ответов в экспериментальной группе была выше, чем в контрольной группе (OR 1,90; 95% ДИ 1,35–2,68; p = 0,0002). Выживаемость в экспериментальной группе была выше, чем в контрольной группе (OR -2,54; 95% ДИ 1,58–4,09; p = 0,0001). Смертность в экспериментальной группе была ниже, чем в контрольной группе (OR 0,48; 95% ДИ 0,33–0,70; p = 0,0001). Частота побочных эффектов в экспериментальной группе была ниже, чем в контрольной группе (OR 0,74; 95% ДИ 0,48–1,17; p = 0,2). Исследователи резюмировали, что комбинация антитимоцитарный глобулина с элтромбопагом при для АА безопаснее и эффективнее, чем только антитимоцитарный глобулина [41].

По данным из научной литературы применение элтромбопага у детей c АА на сегодняшний день имеет противоречивые результаты. В недавнем исследовании с участием 39 детей с АА добавление лечение элтромбопагом в сочетании с ИСТ не приводило к очевидному терапевтическому эффекту. По данным других исследований общая долгосрочная выживаемость составила 90,9%, тогда как выживаемость без серьезных НЯ составила 72,7%. Общая частота долгосрочных ремиссий среди ответивших на лечение составила 89% при более длительном времени наблюдения, демонстрирующем устойчивый ответ, по крайней мере сравнимый с ожидаемыми показателями для педиатрических пациентов, проходивших ИСТ. Частота ответов у детей, проходивших ИСТ, выше, чем зарегистрированная частота 60–70% в когортах взрослых, что может частично объяснить трудности с получением четкого ответа [42].

Опубликованы результаты исследования фазы II, первоначально разработанного для оценки эффективности стандартной ИСТ у пациентов с недавно диагностированной ТАА, а затем в исследование добавили прием элтромбопага для одновременного воздействия на иммунную деструкцию и истощение стволовых клеток. По результатам исследования всего включили 38 пациентов: 17 (45%) проходили только ИСТ и 21 (55%) дополнительно получали элтромбопаг. Общая частота ответов составила 74%. Пациенты, получавшие ИСТ в сочетании с элтромбопагом, имели сходную частоту ответов (76% против 71%; р = 0,72), частоту полной ремиссии (38% против 29%, р = 0,73) и среднее время до ответа (84 дня против 57 дней; р = 0,30) по сравнению с теми, кто получал только ИСТ. Двухлетняя общая выживаемость в группе лечения ИСТ составила 91% по сравнению с 82% у пациентов, получавших ИСТ + элтромбопаг (p = 0,82). При использовании элтромбопага не было отмечено кумулятивной токсичности. Исследователи резюмировали, что добавление элтромбопага к стандартной ИСТ хорошо переносилось и приводило к результатам аналогичным монотерапии [43].

***Для лечения пациентов*** ***в возрасте 18 лет и старше с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на ИСТ***

Действие элтромбопага изучали в одногрупповом, одноцентровом исследовании фазы II у 43 пациентов с ТАА, у которых был недостаточный клинический ответ по крайней мере на один курс антитимоцитарного глобулина (кроличьего или лошадиного) плюс циклоспорин и у которых количество тромбоцитов ≤ 30\*109/л. Элтромбопаг применяли в начальной дозе 50 мг один раз в день в течение 2 недель и увеличивали на 25 мг в течение 2-недельных периодов до максимальной дозы 150 мг один раз в день. Первичной конечной точкой был гематологический ответ, оцениваемый через 12 или 16 недель лечения. Гематологический ответ определяли как соответствие одному или нескольким из следующих критериев: увеличение количества тромбоцитов до 20\*109/л по сравнению с исходным уровнем или стабильное количество тромбоцитов вне зависимости от переливаний в течение как минимум 8 недель, повышение уровня гемоглобина более чем на 15 г/л или снижение ≥ 4 единиц переливания эритроцитов в течение 8 недель подряд, увеличение абсолютного количества нейтрофилов на 100% (или увеличение > 0,5\*109/л). Прием элтромбопага прекращали через 16 недель, если не было гематологического ответа или трансфузионной независимости. Пациенты, у которых был ответ на лечение, продолжали терапию в расширенной фазе исследования. Среди получавших лечение пациентов средний возраст составлял 45 лет (от 17 до 77 лет), 56% мужчин. Исходно медиана количества тромбоцитов составляла 20\*109/л, гемоглобина – 84 г/л, абсолютное количество нейтрофилов – 0,58\*109/л и абсолютное количество ретикулоцитов 24,3\*109/л. 86% пациентов зависели от переливания эритроцитов, а 91% – от переливания тромбоцитов. Большинство пациентов (84%) ранее проходили как минимум 2 ИСТ. Три пациента имели цитогенетические аномалии на исходном уровне. По результатам исследования двух- или трехлинейные ответы наблюдали у 4/43 пациентов (9%) при начальной оценке ответа и у 8/43 пациентов (19%) при последней оценке. Самый длинный период без переливания тромбоцитов у ответивших на лечение колебался от 8 до 1096 дней, в среднем 200 дней. Самый длинный период без переливания эритроцитов у ответивших на лечение колебался от 15 до 1082 дней, в среднем 208 дней. У 4 пациентов, которые прекратили лечение элтромбопага в связи с ответом трех линий, результат сохранялся в течение среднего периода наблюдения 8 мес. (от 7,2 до 10,6 мес.) [11].

По данным опубликованного исследования примерно у четверти пациентов с ТАА сохраняется панцитопения, несмотря на ИСТ. Ранее исследователи продемонстрировали, что элтромбопаг эффективен в этих условиях: у 44% (11/25) пациентов наблюдался клинически значимый гематологический ответ. Авторы также дополнительно включили в исследовании 18 пациентов, увеличив общее число участников исследования до 43. По данным этого исследования общая частота ответов составила 17/43 (40%) через 3–4 мес., включая ответы трех и двух линий. Большинство пациентов, которые продолжали принимать элтромбопаг в долгосрочном исследовании (14/17), продолжали демонстрировать улучшение, а у 7 в итоге наблюдалось значительное увеличение количества нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. Пять пациентов с устойчивой нормализацией показателей крови прекратили прием препарата в среднем через 28,5 мес. после начала лечения (диапазон от 9 до 37 мес.), и все они сохраняли стабильные показатели в среднем через 13 мес. (диапазон 1–15 мес.) при приеме элтромбопага [44].

Опубликованы результаты исследования эффективности элтромбопага в терапии у пациентов с АА, рефрактерной к ИСТ. В исследовании приняли участие 43 пациента, которые принимали элтромбопаг с эскалацией дозы от 50 до 150 мг/сут в течение 12 недель. Кинетика ответа показала, что более продолжительное применение элтромбопага в дозе 150 мг может ускорить и улучшить частоту ответа. Исследователи оценили результаты лечения 40 пациентов с рефрактерной АА, которые принимали элтромбопаг в дозе 150 мг/сут с первичной конечной точкой ответа через 24 недели. По результатам исследования 20 из 40 (50%) пациентов ответили на лечение через 24 недели, 15 из 19 пациентов, ответивших на лечение, которые продолжали принимать элтромбопаг, прекратили прием препарата из-за стойкого ответа, 5 из 15 нуждались в повторном назначении элтромбопага из-за рецидива, при этом у всех восстановился ответ [45].

Опубликованы результаты исследования с участием пациентов с АА, рефрактерной к ИСТ. Двадцать пять пациентов получали элтромбопаг в дозе 50 мг/сут, которая при необходимости могла быть увеличена до максимальной дозы 150 мг/сут в течение 12 недель. Первичными конечными точками были клинически значимые изменения показателей крови или независимость от переливаний. Пациенты с ответом продолжали получать элтромбопаг. У одиннадцати из 25 пациентов (44%) через 12 недель наблюдали гематологический ответ по крайней мере в одной линии с минимальными токсическими эффектами. Девять пациентов больше не нуждались в переливании тромбоцитов (среднее увеличение количества тромбоцитов 44000/мл). У шести пациентов улучшился уровень гемоглобина (среднее повышение 4,4 г/дл), 3 из них ранее зависели от переливаний эритроцитов и больше не нуждались в переливаниях. У девяти пациентов было повышено количество нейтрофилов (среднее увеличение 1350/мл). Серийные биопсии костного мозга показали нормализацию трехлинейного гемопоэза у пациентов, у которых был ответ, без усиления фиброза. Мониторинг иммунной функции не выявил стойких изменений [46].

### 4.2.2. Безопасность элтромбопага в рамках регистрационных исследований и пострегистрационного применения

#### 4.2.2.1. Нежелательные явления

***ИТП у взрослых и детей***

Безопасность препарата элтромбопага оценивали у взрослых пациентов (n = 763) в объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях TRA100773 A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента получали элтромбопаг и 179 получали плацебо, а также дополнительно по данным завершенных открытых исследований (n = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат на протяжении до 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее частыми НЯ, возникшими не менее чем у 10% пациентов, были тошнота, диарея, повышение уровня АЛТ и боль в спине [2].

Безопасность элтромбопагау детей в возрасте от 1 года до 17 лет, которым проводили предшествующую терапию ИТП, продемонстрировали в двух исследованиях (n = 171). PETIT2 (TRA115450) представляло собой двойное слепое открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, состоящее из двух частей. Пациенты были рандомизированы на две группы и получали либо исследуемый препарат (n = 63) или плацебо (n = 29) на протяжении до 13 недель. PETIT (TRA108062) состояло из трех периодов: когортного, открытого и двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 и получали препарат элтромбопаг(n = 44) или плацебо (n = 21) на протяжении до 7 недель. Профиль НЯ был сравним с таковым у взрослых пациентов. Наиболее частыми НЯ у детей с ИТП в возрасте от 1 года и старше (≥ 3% и выше, чем у пациентов в группе плацебо) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, кашель, лихорадка, боль в животе, боль в ротоглотке, зубная боль и ринорея [2].

Проведена оценка безопасности элтромбопага в терапии второй линии у взрослых пациентов с первичной ИТП в многоцентровом проспективном исследовании II фазы. Пациенты (n = 51) в возрасте ≥ 18 лет с впервые диагностированной или персистирующей ИТП принимали перорально элтромбопаг в течение 24 недель. Двадцать три пациента (45%) сообщили о 51 НЯ и 16 серьезных НЯ. Пять НЯ признали связанными с лечением: тромбоз глубоких вен (n = 1), тошнота (n = 2), гипертрансаминаземия (n = 1) и диарея (n = 1). Исследователи зарегистрировали 3 случая тромбоза (6%). Отметили 5 случаев кровотечения: 1 кровоизлияние в сетчатку 3 степени на 1 неделе исследования; 2 носовых кровотечения 2 степени (на 14 неделе и на 28 неделе), 1 меноррагия 1 степени на 38 неделе, 1 кровотечение слизистой оболочки 1 степени на 10 неделе. В 3 последних случаях пациенты были в периоде наблюдения (не принимали элтромбопаг) (6,7).

В рамках исследования эффективности элтромбопага в терапии ИТП также оценили его безопасность. В двойном слепом рандомизированном исследовании приняли участие пациенты, которые не ответили на предыдущее лечение или имели рецидив после предыдущего лечения. Они принимали начальную дозу 2,5 или 5 мг гетромбопага один раз в день (определяется как группа HETROM-2,5, n = 168 или HETROM-5, n = 171) или плацебо (n = 85). Пациенты, получавшие плацебо и завершившие 10-недельный курс лечения, перешли на прием элтромбопага, а пациенты, получавшие гетромбопаг, продолжали прием гетромбопага в течение следующих 14 недель. В течение 24 недель лечения наиболее частыми НЯ были инфекция верхних дыхательных путей (42,2%), инфекция мочевыводящих путей (17,1%), иммунная тромбоцитопеническая пурпура (17,1%) и наличие крови в моче (14,5%) в группе, получавшей гетеромбопаг. В группе лечения плацебо-элтромбопагом частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей (45,9%), иммунная тромбоцитопеническая пурпура (32,9%), инфекция мочевыводящих путей (21,2%) и положительный результат на эритроциты в моче (20%). У одного пациента (1,2%), получавшего элтромбопаг, и у двух пациентов (0,6%), получавших лечение гетромбопагом, в период открытого лечения наблюдались НЯ [47].

Исследователи оценили эффективность элтромбопага для лечения детей (от 1 до 17 лет) с хронической ИТП. В исследование включили 92 пациента (63 пациента получали элтромбопаг, а 29 – плацебо), которые проходили терапию в течение 37 недель (13 недель слепого исследования и 24 недели открытого). НЯ, которые чаще возникали у пациентов (11%), принимавших элтромбопаг, включали назофарингит (11 [17%] пациентов), ринит (10 [16%] пациентов), инфекции верхних дыхательных путей (7 [11%] пациентов) и кашель (7 [11%] пациентов) [29].

В исследовании, описанном в разделе 4.2.1, оценили эффективность и безопасность элтромбопага при лечении у пациентов японцев с ИТП в более низких начальных дозах (12,5 мг) и максимальной дозой (50 мг) (по сравнению со стандартными начальными [50 мг] и максимальными [75 мг] дозами, одобренными в США и Европе). Элтромбопаг в целом хорошо переносился. У одного пациента на 9 день лечения развилась транзиторная ишемическая атака [31].

Эффективность и безопасность элтромбопага исследована при лечении у взрослых пациентов с ранее леченной ИТП, продолжительностью более 6 мес., у которых исходное количество тромбоцитов было ниже < 30000/мкл. Отмечено, что 24 (18%) пациента, получавших элтромбопаг, нуждались в неотложном лечении по сравнению с 25 (40%) пациентами, получавшими плацебо (p = 0,001). У 3 (2%) пациентов, получавших элтромбопаг, зафиксировали тромбоэмболические осложнения по сравнению с 0% пациентов, получавших плацебо. У 4 (7%) пациентов, принимавших плацебо, были серьезные кровотечения по сравнению с 1 (< 1%) пациентом, получавшим элтромбопаг (6,7).

***Тромбоцитопения при ХВГС у взрослых пациентов***

ENABLE 1 (TPL103922) и ENABLE 2 (TPL108390) были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми многоцентровыми исследованиями для оценки эффективности и безопасности элтромбопагау пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС. В ходе исследования ENABLE 1 450 пациентов получали элтромбопаг, а 232 получали плацебо); в исследовании ENABLE 2 элтромбопаг получали 506 пациентов и плацебо – 253 пациента (общая популяция безопасности составила 955 пациента, получавших элтромбопаг, и 484 пациента, получавших плацебо). Наиболее частыми НЯ, которые наблюдали не менее чем у 10% пациентов, были головная боль, анемия, снижение аппетита, кашель, тошнота, диарея, гипербилирубинемия, алопеция, зуд, миалгия, гипертермия, утомляемость, гриппоподобное заболевание, астения, озноб и отеки [2].

В исследовании, описанном в разделе 4.2.1, в котором приняли участие 74 пациента с циррозом печени, связанным с ХВГС, и исходным количеством тромбоцитов от 20000 до менее 70000/мл также оценили безопасность терапии элтромбопагом. Пациентов рандомизировали на группы лечения в зависимости от принимаемой дозы элтромбопага (30, 50 или 75 мг/сут) или плацебо в течение 4 недель. Наиболее частым НЯ во время терапии элтромбопагом была головная боль, в последующем НЯ были ожидаемы при терапии на основе интерферона [48].

***ТАА у взрослых пациентов***

Безопасность элтромбопага при ТАА оценивали в открытом исследовании с участием 43 пациентов, в котором 11 пациентов (26%) получали препарат более 6 мес., а 7 пациентов (16%) – более 1 года. Наиболее частые НЯ, возникшими не менее чем у 10% пациентов, включали головную боль, головокружение, кашель, боль в ротоглотке, ринорею, тошноту, диарею, боль в животе, повышение уровня трансаминаз, артралгию, боль в конечностях, мышечные спазмы, утомляемость и лихорадку [2].

В исследовании, описанном в разделе 4.2.1, также оценили безопасность терапии элтромбопагом у пациентов с ТАА. Наиболее частыми НЯ были тошнота и головная боль. О случаях смерти или гематологических злокачественных новообразованиях не сообщали. Цитогенетическая аномалия была зарегистрирована у одного пациента [40].

#### 4.2.2.2. Серьезные нежелательные явления, летальные исходы и явления, представляющие особый интерес

Безопасность элтромбопага оценивали у взрослых пациентов (n = 763) в объединенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях TRA100773 A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в которых 403 пациента получали элтромбопаг и 179 получали плацебо, а также дополнительно по данным завершенных открытых исследований (n = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940. Пациенты получали исследуемый препарат на протяжении до 8 лет (в исследовании EXTEND). Наиболее важными серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления [2].

В рамках исследования эффективности элтромбопага в терапии ИТП, описанного в Разделах 4.3.1.1 и 4.3.2.1, также оценили его безопасность. В течение 10 недель после лечения СНЯ зарегистрировали у 17 пациентов (20%) в группе плацебо, что было выше, чем в группе HETROM-2,5 (9,5%) или группе HETROM-5 (8,8%). У большинства пациентов была тромбоцитопения. У 5 пациентов (3%) в группе HETROM-2,5 наблюдали геморрагические эпизоды, включая желудочно-кишечные кровотечения (3 пациента, 1,8%) и кровоизлияние в мозг (2 пациента, 1,2%), но ни один из них не был расценен как связанный с лечением. Кроме того, у 1 пациента (0,6%) в группе HETROM-5 развился острый инфаркт миокарда в течение 2 недель после введения первой дозы препарата, что было связано с тромбоцитозом, индуцированным лечением. Случаев острого инфаркта миокарда не наблюдали ни в группе HETROM-2,5, ни в группе плацебо в течение 24 недель после лечения [47].

Исследователи оценили эффективность элтромбопага для лечения детей (от 1 до 17 лет) с хронической ИТП. В исследование включили 92 пациента (63 пациента получали элтромбопаг, а 29 – плацебо), которые проходили терапию в течение 37 недель (13 недель слепого исследования и 24 недели открытого). СНЯ наблюдали у 5 (8%) пациентов, получавших элтромбопаг, и у 4 (14%) пациентов, получавших плацебо. В ходе исследования не было случаев смерти, злокачественных новообразований или тромбозов [29].

ENABLE 1 (TPL103922) и ENABLE 2 (TPL108390) были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми многоцентровыми исследованиями для оценки эффективности и безопасности элтромбопагау пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС. В ходе исследования ENABLE 1 450 пациентов получали элтромбопаг, а 232 получали плацебо); в исследовании ENABLE 2 элтромбопаг получали 506 пациентов и плацебо – 253 пациента (общая популяция безопасности составила 955 пациента, получавших элтромбопаг, и 484 пациента, получавших плацебо). Наиболее важными СНЯ были гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления [2].

Безопасность элтромбопага при ТАА оценивали в открытом исследовании с участием 43 пациентов, в котором 11 пациентов (26%) получали препарат более 6 мес., а 7 пациентов (16%) – более 1 года. Наиболее важными СНЯ были фебрильная нейтропения и сепсис/инфекция [2].

По данным исследования, также описанного в разделе 4.2.1, в отношении кровотечения ритуксимаб имел самый низкий риск возникновения, за ним следовали элтромбопаг и ромиплостим. В отношении СНЯ наибольший риск возникновения был у комбинации TPO + ритуксимаб, за которой следовали ритуксимаб, элтромбопаг и ромиплостим. Согласно кластерному ранжированию, ромиплостим имел наилучшее соотношение между краткосрочной эффективностью и НЯ, за ним следует элтромбопаг [33].

#### 4.2.2.3. Лабораторные отклонения

Фармакокинетику элтромбопага изучали у пациентов с АА (рефрактерной или непереносимой ИСТ) из Японии. Двадцать один пациент (15 с нетяжелой формой АА, шесть с ТАА) с числом тромбоцитов < 30000/мкл принимали элтромбопаг с повышением дозы (25, 50, 75 или 100 мг один раз в день) в зависимости от индивидуальной реакции тромбоцитов. Наиболее частыми НЯ были назофарингит и нарушения функции печени, в большинстве случаев 1 или 2 степени. Цитогенетические аномалии наблюдали у 3 пациентов. Однако прогрессирования миелодиспластического синдрома (МДС)/другого злокачественного новообразования не наблюдалось [19]

Безопасность элтромбопага оценили в исследовании терапии ИТП у пациентов из Китая. Пациенты принимали препарат в начальной дозе 25 мг. Гипокалиемию во время лечения наблюдали у 15,7% пациентов, получавших плацебо, и у 10,6% пациентов, получавших элтромбопаг, но исследователи пришли к выводу, что это, вероятно, было связано с длительным приемом пациентами стероидов и сопутствующим лечением. У 3 пациентов был повышен уровень креатинина: у 2 в группе приема элтромбопага и у одного в группе плацебо. В целом 153 пациента (98,7%) прошли исследование костного мозга на наличие ретикулума перед лечением. Из 102 пациентов в группе элтромбопага у 83 биопсий была выявлена степень миелофиброза 0, а у 19 – степень миелофиброза 1 (по Европейской шкале консенсуса). В группе плацебо 38 из 51 пациентов имели степень миелофиброза 0, а 13 – степень 1. Среди пациентов с отклонениями лабораторных показателей печени ни у кого уровень АЛТ и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) не превышал верхней границы нормы (ВГН), сопровождающееся повышением билирубина более чем в 1,5 раз от исходного уровня до начала терапии. У одного пациента в каждой лечебной группе уровни АЛТ превышали ВГН в 5,9 раз во время лечения. Эти повышения обычно были преходящими и возвращались к в норму в течение недели. Исходно прямой билирубин составлял >35% от общего билирубина у 34 пациентов в группе приема элтромбопага (32,7%) и у 6 пациентов в группе плацебо (11,8%). После начала лечения количество пациентов с повышенным билирубином увеличилось в обеих исследуемых группах (в группе приема элтромбопага 56 (53,8%) по сравнению с группой плацебо – 22 (43,1%)). У одного пациента, принимавшего элтромбопаг, общий билирубин был более чем в 1,5 выше нормы на 43 день лечения, но значения прямого билирубина были в пределах нормы при каждом визите после. У трех пациентов был повышен уровень креатинина: у 2 в группе приема элтромбопага и у 1 в группе плацебо [30].

Эффективность и безопасность элтромбопага исследована при лечении у взрослых пациентов с ранее леченной ИТП, продолжительностью более 6 мес., у которых исходное количество тромбоцитов было ниже < 30000/мкл. У 9 (7%) пациентов, получавших элтромбопаг, и у 2 (3%) в группе плацебо наблюдали незначительное повышение концентрации АЛТ, а у 5 (4%) пациентов, получавших элтромбопаг (по сравнению с плацебо), было отмечено увеличение уровня общего билирубина [49].

По опубликованным данным приблизительно у четверти пациентов с ТАА сохраняется панцитопения, несмотря на ИСТ. Ранее исследователи продемонстрировали, что элтромбопаг эффективен в этих условиях: у 44% (11/25) пациентов наблюдался клинически значимый гематологический ответ. Авторы также дополнительно включили в исследовании 18 пациентов, увеличив общее число участников издавания до 43. У 8 пациентов, в том числе у 6 не ответивших и у 2 ответивших, на фоне приема элтромбопага развились новые цитогенетические аномалии, в том числе у 5 с потерей или частичной делецией хромосомы 7, ни один из них не развился в острый миелоидный лейкоз [44].

В исследовании эффективности элтромбопага в терапии у пациентов с АА, рефрактерной к ИСТ приняли участие 43 пациента, которые принимали элтромбопаг с эскалацией дозы от 50 до 150 мг/сут в течение 12 недель. У пациентов, принимавших элтромбопаг в максимальной исследуемой дозе (150 мг/сут), цитогенетическая эволюция не коррелировала с мутационным статусом, и общие мутантные аллельные фракции генов миелоидного рака не увеличивались при приеме элтромбопага. Таким образом, длительное введение элтромбопага в дозе 150 мг/сут в течение 24 недель восстанавливало ответ у некоторых пациентов с рефрактерной АА, не ответивших на 12 недель. Временная связь между клональной эволюцией и воздействием лекарств указывает на то, что элтромбопага может способствовать распространению бездействующих ранее существовавших клонов с аберрантным кариотипом [45].

#### 4.2.2.4. Безопасность, связанная с лекарственными взаимодействиями и другими взаимодействиями

Есть сведения о случаях тромбоэмболических осложнений, гепатотоксичности, катаракты, удлинения интервала QT и миелофиброза у пациентов, получавших другие утвержденные агонисты R-ТРО, включая такие препараты, как ромиплостим, элтромбопаг и аватромбопаг [47].

#### 4.2.2.5. Прерывание терапии в связи с нежелательными явлениями

Проведена оценка безопасности элтромбопага в терапии второй линии у взрослых пациентов с первичной ИТП в многоцентровом проспективном исследовании II фазы. Пациенты (n = 51) в возрасте ≥ 18 лет с впервые диагностированной или персистирующей ИТП принимали перорально элтромбопаг в течение 24 недель. Лечение элтромбопагом было прервано из-за токсичности у трех пациентов (6%): гипертрансаминаземия, тромбоз глубоких вен и диагноз острого миелоидного лейкоза (6,7).

По данным клинического исследования эффективность длительного лечения хронической/персистирующей ИТП элтромбопагом (в течение 6 мес. или менее), также представленного в разделе 4.2.1, прием препарата исследования приводило к увеличению количества тромбоцитов и уменьшению кровотечений. В исследование включили 302 пациента, которые в среднем проходили терапию элтромбопагом (50 или 75 мг/сут) в течение 2,37 года. Сорок один пациент (14%) выбыл из исследования из-за НЯ. Основными НЯ были: НЯ со стороны печени и желчевыводящих путей (n = 7), катаракта (n = 4), тромбоз глубоких вен (n = 3), ишемический инсульт (n = 2), головная боль (n = 2) и миелофиброз (n = 2). Частота тромбоэмболических осложнений (6%) и НЯ со стороны печени и желчевыводящих путей (15%) не увеличивалась при продолжительности лечения более 1 года [28].

В исследовании, описанном в разделе 4.2.1, оценили эффективность элтромбопага для лечения детей (от 1 до 17 лет) с хронической ИТП. Три пациента прекратили лечение из-за НЯ: два пациента в группе элтромбопага выбыли из исследования из-за повышения уровня печеночных аминотрансфераз, а один из группы плацебо прекратил лечение из-за абдоминального кровотечения [29].

В исследовании, описанном в разделе 4.2.1, оценили эффективность элтромбопага в терапии ИТП у пациентов из Китая. Пациенты принимали препарат в начальной дозе 25 мг. НЯ, которые привели к прекращению лечения элтромбопагом у 3 пациентов (2,9%), были повышение уровня азота мочевины в крови и острая почечная недостаточность, повышение активности АЛТ и инфаркт головного мозга соответственно. Другой пациент сообщил о тромбозе глубоких вен, который был связан с лечением элтромбопагом, поэтому дозировка была снижена [30].

В исследование эффективности элтромбопага в лечении АА (описано в разделе 4.2.1) включили 92 пациента, которых разделили на 3 группы. Группы различались по времени начала и продолжительности режима лечения элтромбопагом (группа 1 получала элтромбопаг от 14 дней до 6 мес., группа 2 – от 14 дней до 3 мес. и группа 3 – от 14 дней до 6 мес.). Тяжелая сыпь возникла у 2 пациентов, что привело к досрочному прекращению приема элтромбопага [38].

#### 4.2.2.6. Пострегистрационный опыт применения

Нежелательные реакции, зарегистрированные при использовании элтромбопага в течение пострегистрационного этапа, описаны в Разделе 5.3.5 «Побочное действие» настоящей брошюры.

Исследователи оценили связь между применением элтромбопага и тромботическими событиями в большой популяции, отобранной из базы данных Системы отчетов о нежелательных явлениях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS). Всего было включено 525 отчетов FAERS о тромботических событиях, связанных только с элтромбопагом, и 59 отчетов о событиях, связанных с одновременным применением элтромбопага и глюкокортикоидов, с 1 квартала 2004 года по 3 квартал 2021 года. По сравнению с элтромбопагом, одновременное применение элтромбопага и глюкокортикоидов ассоциировалось с более высокой частотой тромботических событий на основании более высокого коэффициента отношения шансов репортирования (9,92, 95% ДИ 7,58–12,97 против 3,46, 95% ДИ 3,17–3,77), коэффициента пропорциональности репортирования (9,06, χ2 = 427,37 против 3,37, χ2 = 881,55), информационного компонента (3,18, 95% ДИ 2,43 против 1,75, 95% ДИ 1,6) и эмпирического геометрического среднего Байеса (9,06, 95% ДИ 7,23 против 3,36, 95% ДИ 3,13). Полученные авторами результаты подтверждают наличие ассоциации между частотой тромботических событий и применением элтромбопага. Более того, одновременное применение элтромбопага и глюкокортикоидов приводит к еще более высокой частоте тромботических событий [50].

## Список литературы

1. Matthys G, Park JW, McGuire S, Wire MB, Bowen C, Williams D, et al. Clinical pharmacokinetics, platelet response, and safety of eltrombopag at supratherapeutic doses of up to 200 mg once daily in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011 Mar;51(3):301–8.
2. EMA. Revolade: EPAR – Product information [Internet]. European Medical Agency. [cited 2022 Oct 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information\_en.pdf
3. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, Hopson CB, Landis AJ, Valoret EI, et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Stem Cells. 2009 Feb;27(2):424–30.
4. Gibiansky E, Zhang J, Williams D, Wang Z, Ouellet D. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. J Clin Pharmacol. 2011 Jun;51(6):842–56.
5. Hayes S, Ouellet D, Zhang J, Wire MB, Gibiansky E. Population PK/PD modeling of eltrombopag in healthy volunteers and patients with immune thrombocytopenic purpura and optimization of response-guided dosing. J Clin Pharmacol. 2011 Oct;51(10):1403–17.
6. Summary basis of approval for Promacta® (Eltrombopag) Tablets. Medical, Pharmacology and Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) of NDA #022291 submission [Internet]. [cited 2022 Jul 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2008/022291s000\_TOC.cfm
7. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Revolade. International Nonproprietary Name: eltrombopag [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report\_en.pdf
8. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Blood. 2007 Jun 1;109(11):4739–41.
9. Deng Y, Madatian A, Wire MB, Bowen C, Park JW, Williams D, et al. Metabolism and disposition of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist, in healthy human subjects. Drug Metab Dispos. 2011 Sep;39(9):1734–46.
10. Wire MB, Bruce J, Gauvin J, Pendry CJ, McGuire S, Qian Y, et al. A randomized, open-label, 5-period, balanced crossover study to evaluate the relative bioavailability of eltrombopag powder for oral suspension (PfOS) and tablet formulations and the effect of a high-calcium meal on eltrombopag pharmacokinetics when administered with or 2 hours before or after PfOS. Clin Ther. 2012 Mar;34(3):699–709.
11. Novartis pharmaceuticals Canada Inc. Product monograph including patient medication information. REVOLADE (eltrombopag) Film-coated tablets, 25 mg and 50 mg [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 8]. Available from: https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=revolade\_scrip\_e.pdf&resTitleId=1090
12. Wire MB, Li X, Zhang J, Sallas W, Aslanis V, Ouatas T. Modeling and Simulation Support Eltrombopag Dosing in Pediatric Patients With Immune Thrombocytopenia. Clin Pharmacol Ther. 2018 Dec;104(6):1199–207.
13. Chen J, Xu Y, Lou H, Jiang B, Shao R, Yang D, et al. Pharmacokinetics of Eltrombopag in Healthy Chinese Subjects and Effect of Sex and Genetic Polymorphism on its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 May;46(3):427–36.
14. Bauman JW, Vincent CT, Peng B, Wire MB, Williams DD, Park JW. Effect of hepatic or renal impairment on eltrombopag pharmacokinetics. J Clin Pharmacol. 2011 May;51(5):739–50.
15. Saleh MI, Melhim SB, Al-Ramadhani HM, Alzubiedi S. Bayesian Population Pharmacokinetic Modeling of Eltrombopag in Chronic Hepatitis C Patients. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019 Feb;44(1):31–42.
16. Kawaguchi T, Komori A, Seike M, Fujiyama S, Watanabe H, Tanaka M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. J Gastroenterol. 2012 Dec;47(12):1342–51.
17. Farrell C, Hayes SC, Wire M, Zhang J. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of eltrombopag in healthy volunteers and subjects with chronic liver disease. Br J Clin Pharmacol. 2014 Mar;77(3):532–44.
18. Zhang J, Thapar M, Farrell C, Wire MB. Modeling and simulation support eltrombopag dosing in thrombocytopenic patients with chronic HCV infection. Pharm Res. 2015 Jun;32(6):2015–28.
19. Yamazaki H, Ohta K, Iida H, Imada K, Obara N, Tokumine Y, et al. Hematologic recovery induced by eltrombopag in Japanese patients with aplastic anemia refractory or intolerant to immunosuppressive therapy. Int J Hematol. 2019 Aug;110(2):187–96.
20. Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, Peng B, Williams DD, Wire MB, et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2011 Aug;72(2):321–9.
21. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, et al. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. Clin Ther. 2009 Apr;31(4):764–76.
22. Jenkins J, Williams D, Deng Y, Collins DA, Kitchen VS. Eltrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist, has no impact on the pharmacokinetic profile of probe drugs for cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 and CYP2C19 in healthy men: a cocktail analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2010 Jan;66(1):67–76.
23. Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):2846–51.
24. Aslanis V, Zhang J, Lomeli B, Grosch K, Ouatas T. Effect of cyclosporine coadministration on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy volunteers. Cancer Chemother Pharmacol. 2018 Nov;82(5):847–55.
25. Wire MB, Fang L, Hussaini A, Kleha JF, Theodore D. Lack of clinically significant pharmacokinetic interaction between the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Nov;58(11):6704–9.
26. Zhao Z, Sun Q, Sokoll LJ, Streiff M, Cheng Z, Grasmeder S, et al. Eltrombopag mobilizes iron in patients with aplastic anemia. Blood. 2018 May 24;131(21):2399–402.
27. Fattizzo B, Cavallaro F, Milesi G, Barcellini W. Iron mobilization in a real life cohort of aplastic anemia patients treated with eltrombopag. Am J Hematol. 2019 Sep;94(9):E237–9.
28. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527–36.
29. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1649–58.
30. Yang R, Li J, Jin J, Huang M, Yu Z, Xu X, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2017 Jan;176(1):101–10.
31. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2012 May;10(5):799–806.
32. Ahmed HAW, Masoud AT, Han J, Adel Sofy A, Saeed Ahmed A, Abdesattart AT, et al. Eltrombopag Effectiveness and Tolerability in Chronic Immune Thrombocytopenia: A Meta-Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Dec;27:10760296211005556.
33. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Haematol. 2020 Feb;188(3):450–9.
34. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A. Tolerability and Efficacy of Eltrombopag in Chronic Immune Thrombocytopenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Appl Thromb Hemost. 2017 Nov;23(8):928–37.
35. Xu JY, Wang Y, Wu Y, Gu JW. Safety and efficacy of eltrombopag in the treatment of children with immune thrombocytopenia: a Meta analysis. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021 Sep 15;23(9):944–50.
36. Kurokawa T, Murata S, Ohkohchi N. Stable Liver Function during Long-Term Administration of Eltrombopag, a Thrombopoietin Receptor Agonist, in Patients with Chronic Liver Disease. Tohoku J Exp Med. 2016 Dec;240(4):277–9.
37. Groarke EM, Patel BA, Gutierrez-Rodrigues F, Rios O, Lotter J, Baldoni D, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2021 Feb;192(3):605–14.
38. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017 Apr 20;376(16):1540–50.
39. Patel BA, Groarke EM, Lotter J, Shalhoub R, Gutierrez-Rodrigues F, Rios O, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. Blood. 2022 Jan 6;139(1):34–43.
40. Imada K, Obara N, Iida H, Imajo K, Maeda T, Usuki K, et al. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan. Intern Med. 2021 Apr 15;60(8):1159–68.
41. Zhang J, Wu Y, Liu J, Han S, Chen L, Wang H, et al. A systematic review and meta-analysis of the safety and efficacy of anti-thymocyte globulin combined with eltrombopag in the treatment of severe aplastic anemia. Ann Palliat Med. 2021 May;10(5):5549–60.
42. Filippidou M, Avgerinou G, Tsipou H, Tourkantoni N, Katsibardi K, Vlachou A, et al. Longitudinal evaluation of eltrombopag in paediatric acquired severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2020 Aug;190(3):e157–9.
43. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, Borthakur G, Daver NG, Jabbour E, et al. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. Cancer. 2018 Nov 1;124(21):4192–201.
44. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1818–25.
45. Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R, Young DJ, Townsley DM, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. Blood. 2019 Jun 13;133(24):2575–85.
46. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):11–9.
47. Mei H, Liu X, Li Y, Zhou H, Feng Y, Gao G, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia. J Hematol Oncol. 2021 Feb 25;14(1):37.
48. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2227–36.
49. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393–402.
50. Jiang JJ, Zhao B, Li J. Does eltrombopag lead to thrombotic events? A pharmacovigilance study of the FDA adverse event reporting system. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics [Internet]. [cited 2022 Aug 30];n/a(n/a). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.13701.

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

# 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Доклинических исследований препарата DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT- ETP (АО «Р-Фарм», Россия), представляет собой воспроизведенный препарат элтромбопага, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату эверолимуса Револейд® (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея минимальные отличия качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT- ETP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата элтромбопага. Поскольку лекарственный препарат DT- ETP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Элтромбопаг является перорально активным соединением, которое действует как селективный активатор STAT и индуцирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга. Элтромбопаг не стимулирует выработку тромбоцитов у мышей, крыс или собак из-за уникальной специфичности TPO-R. Поэтому данные, полученные на животных, не полностью моделируют потенциальные побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием элтромбопага у людей, включая исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

Элтромбопаг проявлял токсичность у мышей, крыс, кроликов и собак в дозах, при которых его системная экспозиция превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC. Токсическое действие на почки наблюдали в исследованиях продолжительностью до 14 дней на мышах и крысах при воздействиях доз, которые обычно были токсичными или вызывали гибель подопытных животных. Канцерогенный эффект также наблюдали в 2-летнем исследовании канцерогенности при пероральном введении лекарственного средства мышам в дозах 25, 75 или 150 мг/кг/сут. Токсических эффектов со стороны печени не наблюдали после длительного дозирования у крыс (28 недель) или собак (52 недели) при системной экспозиции, которая в 4 или 2 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC.

Элтромбопаг не обладал канцерогенным действием у мышей в дозах до 75 мг/кг/сут или у крыс в дозах до 40 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 4 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC). Элтромбопаг не проявлял мутагенного или кластогенного действия в тесте на индукцию обратных мутаций у бактерий или в двух анализах *in vivo* на крысах (микроядерный тест и незапланированный синтез ДНК при системной экспозиции, которая в 10 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе Cmax. В тесте *in vitro* на хромосомные аберрации (кластогенность) в клетках мышиной лимфомы элтромбопаг оказывал несущественное мутагенное действие (< 3-кратное увеличение частоты мутаций). Эти данные *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что элтромбопаг не обладает генотоксическим риском для человека.

Элтромбопаг не влиял на фертильность самок крыс, раннее эмбриональное развитие или эмбриофетальное развитие у крыс в дозах до 20 мг/кг/сут. Однако при токсичной для материнских особей дозе 60 мг/кг/сут (при системной экспозиции, которая в 6 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC) у крыс введение элтромбопага ассоциировалось с летальностью эмбриона (увеличение пред- и постимплантационных потерь), снижением массы тела плода, массы матки, низкой частотой обнаружения шейных ребер. Элтромбопаг не влиял на фертильность самцов крыс в дозах до 40 мг/кг/сут, то есть даже в максимальной исследованной дозе (при системной экспозиции, которая в 3 раза превышала максимальную клиническую системную экспозицию на основе AUC). Также не наблюдали влияния элтромбопага на эмбриофетальное развитие у кроликов в дозах до 150 мг/кг/сут (то есть даже в максимальной исследованной дозе). В исследовании пре- и постнатального развития у крыс не выявляли нежелательных эффектов в отношении беременности, родов или лактации у самок крыс при введении элтромбопага в нетоксичных для материнских особей дозах (10 или 20 мг/кг/сут). Не обнаружили влияния лекарственного средства на рост, развитие, поведение или репродуктивную функцию потомства.

# 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат DT-ETP (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат элтромбопага, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату элтромбопага Револейд® (Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея лишь незначительные отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-ETP были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата элтромбопага. Поскольку лекарственный препарат DT-ETP является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах элтромбопага у человека, полученные в исследованиях препарата Револейд®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-ETP пока не проводились.

В клинических исследованиях было показано, что элтромбопаг всасывается и достигает Cmax через 2–6 ч после приема внутрь. Совместный прием элтромбопага с антацидами и прочими продуктами, содержащими поливалентные катионы (например, молочные продукты и минеральные добавки), значительно снижает экспозицию элтромбопага.

Биодоступность элтромбопага при приеме внутрь не была установлена. На основании показателей почечной экскреции препарата и анализа метаболитов, выводимых через кишечник, показано, что расчетные значения всасывания радиоактивно меченного препарата после однократного приема в дозе 75 мг составило, по меньшей мере, 52%.

Связывание с белками плазмы крови человека высокое (> 99,9%). Элтромбопаг является субстратом BCRP, но не Р-гликопротеина или ОАТР1В1.

Элтромбопаг подвергается активному метаболизму преимущественно путем расщепления, окисления и конъюгации, с глюкуроновой кислотой, глутатионом или цистеином. По данным клинического исследования радиоактивно меченого препарата было показано, что на долю элтромбопага приходится около 64% радиоактивного изотопа в плазме крови. Второстепенные метаболиты, на долю каждого из которых приходится менее 10% радиоактивности плазмы крови, образуются путем глюкуронирования и окисления.

Основываясь на исследовании меченого радиоактивным изотопом элтромбопага, было установлено, что около 20% дозы препарата метаболизируется путем окисления.

По данным исследований *in vitro* установлено, что CYP1A2 и CYP2C8 являются изоферментами, отвечающими за окислительный метаболизм элтромбопага, тогда как UGT 1A1 и 1A3 – изоферментами, отвечающими за его глюкуронирование. В процессе расщепления могут принимать участие бактерии из нижних отделов ЖКТ.

Преимущественным путем выведения элтромбопага является выделение через кишечник (59%); при этом 31% дозы обнаруживается в моче в виде метаболитов. Исходное соединение в моче отсутствует. В неизмененном виде с фекалиями выводится около 20% введенной дозы препарата. Значение t1/2 элтромбопага из плазмы крови составляет около 21–32 ч.

Фармакокинетика элтромбопага изучалась после назначения препарата взрослым пациентам с нарушением функции почек. После однократного перорального приема элтромбопага в дозе 50 мг пациентам с легким нарушением функции почек AUC(0-∞) элтромбопага уменьшалась на 32% (90% ДИ: от 63 до 26%); пациентам с умеренным нарушением функции почек – на 36% (90% ДИ: от 66 до 19%); пациентам с тяжелым нарушением функции почек – на 60% (90% ДИ: от 18 до 80%) по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек отмечалась тенденция к снижению экспозиции элтромбопага в плазме крови, однако при сравнении таких пациентов и здоровых добровольцев была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

После однократного перорального приема элтромбопага в дозе 50 мг пациентами с нарушением функции печени (циррозом) AUC(0-∞) элтромбопага увеличивалась на 41% (90% ДИ: от 13 до 128%); пациентам с умеренным нарушением функции печени на 93% (90% ДИ: от 19 до 213%); пациентам с тяжелым нарушением функции печени на 80% (90% ДИ: от 11 до 192%) по сравнению со здоровыми добровольцами. При сравнении таких пациентов и здоровых лиц была выявлена существенная вариабельность показателей экспозиции.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику элтромбопага при повторном назначении препарата оценивалось в популяционном анализе фармакокинетики у 28 здоровых взрослых добровольцев и 79 пациентов с хроническими заболеваниями печени. Согласно результатам популяционного анализа фармакокинетики, у пациентов с циррозом печени отмечались более высокие экспозицию (AUC(0-t)) элтромбопага в плазме крови по сравнению с показателями у здоровых добровольцев, при этом значения AUC(0-t) возрастали с повышением показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с легким нарушением функции печени значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были выше приблизительно на 87–110%, а у пациентов с умеренным нарушением функции печени – приблизительно на 141–240%.

Пациентам с ИТП и нарушением функции печени (циррозом) следует назначать элтромбопаг с осторожностью и при наличии постоянного наблюдения. У пациентов с хронической ИТП и легким, умеренным или тяжелым нарушением функции печени терапию элтромбопагом следует начинать со сниженной дозы – 25 мг/сут.

Аналогичный анализ был проведен с участием 28 здоровых взрослых добровольцев и 635 пациентов с ХВГС. У большинства пациентов показатель по шкале Чайлд-Пью составлял 5–6 баллов. По данным фармакокинетического анализа, пациенты с ХВГС имели более высокие значения AUC(0-t) элтромбопага по сравнению с показателями у здоровых добровольцев, при этом значения AUC(0-t) возрастали с повышением показателей по шкале Чайлд-Пью. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ХВГС значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были выше приблизительно на 100–144%. У пациентов с ХВГС терапию элтромбопагом следует начинать с дозы 25 мг/сут.

У пациентов восточноазиатского происхождения фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых (31 – выходцы из Восточной Азии) и 88 пациентов с ИТП (18 – выходцы из Восточной Азии). На основании результатов анализа популяционной фармакокинетики у пациентов с ИТП восточноазиатского происхождения (т. е. японцы, китайцы, жители Тайваня и корейцы) значения AUC(0-t) элтромбопага оказались приблизительно на 87% выше, чем у пациентов невосточноазиатского происхождения (преимущественно европеоидов); при этом коррекция дозы по массе тела не проводилась.

Изучение влияния этнической принадлежности к выходцам из Восточной Азии на фармакокинетику элтромбопага проводили с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ХВГС (145 пациентов восточноазиатского происхождения и 69 пациентов юго-восточноазиатского происхождения). На основании результатов анализа популяционной фармакокинетики установлено, что у пациентов восточноазиатского и юго-восточноазиатского происхождения наблюдалась сходная фармакокинетика элтромбопага. В среднем у пациентов восточноазиатского и южноазиатского происхождения значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были приблизительно на 55% выше по сравнению с пациентами невосточноазиатского происхождения (преимущественно европеоидной).

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали при помощи анализа популяционной фармакокинетики у 111 здоровых добровольцев (из них 14 – женского пола) и 88 пациентов с ИТП (из них 57 – женского пола). По данным популяционного фармакокинетического анализа, значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови пациенток с ИТП были приблизительно на 50% выше по сравнению с показателями у пациентов мужского пола; при этом коррекция доз по массе тела не проводилась.

Влияние пола на фармакокинетику элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 635 пациентов с ХВГС (260 женщин). У женщин с ХГВС значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были на 41% выше по сравнению с показателями у мужчин.

Возрастные различия по фармакокинетике элтромбопага оценивали с помощью популяционного анализа фармакокинетики с участием 28 здоровых добровольцев и 635 пациентов с ХВГС в возрасте от 19 до 74 лет. По результатам оценки у пожилых пациентов (> 60 лет) значения AUC(0-t) элтромбопага в плазме крови были на 36% выше по сравнению с показателями у более молодых пациентов.

В клинических исследованиях элтромбопаг был эффективен для с уменьшения риска кровотечения у пациентов с хронической ИТП при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии. Элтромбопаг также был эффективен в качестве терапии с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с ХВГС. Для патогенетической терапии пациентов с АА рекомендуют применять лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO-R, такие как элтромбопаг.

Элтромбопаг был эффективен в терапии второй линии у взрослых пациентов с первичной ИТП. Длительное применение элтромбопага было эффективным для поддержания количества тромбоцитов на уровне 50\*109/л или выше и снижало кровотечения у большинства пациентов с ИТП длительностью более 6 мес.

По результатам исследования после 42 дней приема препарата у 57,7% пациентов с ИТП, получавших элтромбопаг (n = 104), и у 6% пациентов, получавших плацебо (n = 51), число тромбоцитов достигло ≥ 50\*109/л. Вероятность достижения количества тромбоцитов ≥ 50\*109/л была в 26,08 раз выше у пациентов, принимавших элтромбопаг, по сравнению с плацебо (p < 0,001). По сравнению с плацебо время до положительного клинического ответа и продолжительность ответа были лучше у пациентов, принимавших элтромбопаг (р < 0,001 по сравнению с плацебо), а вероятность любого кровотечения снижалась на 72% (р = 0,001 по сравнению с плацебо).

В исследовании эффективности элтромбопага при лечении у пациентов японцев с ИТП в более низких начальных дозах (12,5 мг) и максимальной дозой (50 мг) у пациентов отметили снижение кровотечение уменьшилось при лечении элтромбопагом по сравнению с исходным уровнем.

Вероятность положительного клинического ответа была выше у пациентов с ИТП в группе элтромбопага по сравнению с пациентами в группе плацебо в (OR: 8,2, 99% ДИ: 3,59–18,73; p < 0,0001). У 37 (59%) пациентов, получавших элтромбопаг, уменьшили сопутствующую терапию по сравнению с 10 (32%) пациентами, получавшими плацебо (p = 0,016).

Элтромбопаг является переносимым и эффективным препаратом для лечения хронической ИТП у детей и взрослых.

Добавление элтромбопага к стандартной ИСТ не улучшало исходы у детей с ТАА, ранее не получавших лечения. Исследователи заключили, что в педиатрической популяции элтромбопага не должен автоматически считаться стандартом лечения.

В исследовании эффективности элтромбопага для лечения АА было отмечено заметное увеличение клеток костного мозга, числа CD34+ клеток и частоты ранних гемопоэтических клеток-предшественников.

По данным наблюдения эффективности лечения элтромбопагом у пациентов с ТАА частота ответов на 26 и 52 неделе составили 70 и 60% соответственно. Частота ответов на 26 неделе составил 100% у пациентов с нетяжелой формой АА и 57,1% у пациентов с ТАА. Среди пациентов, зависимых от переливания крови, 66,7% и 62,5% стали независимыми от переливания эритроцитов и тромбоцитов соответственно.

При использовании элтромбопага не обнаружили кумулятивной токсичности. Исследователи резюмировали, что добавление элтромбопага к стандартной ИСТ хорошо переносилось и приводило к результатам аналогичным монотерапии.

Действие элтромбопага изучали в одногрупповом одноцентровом исследовании фазы II у 43 пациентов с ТАА, у которых был недостаточный клинический ответ по крайней мере на один курс антитимоцитарного глобулина (кроличьего или лошадиного) плюс циклоспорин и у которых количество тромбоцитов ≤ 30\*109/л. По результатам исследования двух- или трехлинейные ответы наблюдали у 4/43 пациентов (9%) при начальной оценке ответа и у 8/43 пациентов (19%) при последней оценке. Самый длинный период без переливания тромбоцитов у ответивших на лечение колебался от 8 до 1096 дней, в среднем 200 дней. Самый длинный период без переливания эритроцитов у ответивших на лечение колебался от 15 до 1082 дней, в среднем 208 дней. У 4 пациентов, которые прекратили лечение элтромбопага в связи с ответом трех линий, результат сохранялся в течение среднего периода наблюдения 8 мес. (от 7,2 до 10,6 мес.).

Большинство пациентов, которые продолжали принимать элтромбопаг в долгосрочном исследовании (14/17), продолжали демонстрировать улучшение, а у 7 в итоге наблюдалось значительное увеличение количества нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов. Пять пациентов с устойчивой нормализацией показателей крови прекратили прием препарата в среднем через 28,5 мес. после начала лечения (диапазон от 9 до 37 мес.), и все они сохраняли стабильные показатели в среднем через 13 мес. (диапазон 1–15 мес.) при приеме элтромбопага.

Исследователи оценили результаты лечения 40 пациентов с рефрактерной АА, которые принимали элтромбопаг в дозе 150 мг в день с первичной конечной точкой ответа через 24 недели. По результатам исследования 20 из 40 (50%) пациентов ответили на лечение через 24 недели, 15 из 19 пациентов, ответивших на лечение, которые продолжали принимать элтромбопаг, прекратили прием препарата из-за стойкого ответа, 5 из 15 нуждались в повторном назначении элтромбопага из-за рецидива, при этом у всех восстановился ответ.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения препарата DT-ETP, как и препарата сравнения Револейд®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований и опыт постмаркетингового применения препаратов элтромбопага). Соответствующая частота для каждой нежелательной лекарственной реакции (НЛР) определена, как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10000 до <1/1000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

В наиболее продолжительном по времени исследовании EXTEND пациенты получали элтромбопаг в течение 8 лет. Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями являлись гепатотоксичность и тромботические/тромбоэмболические явления. Наиболее часто отмечаемые НР, возникающие по крайней мере у 10% пациентов, включали: тошноту, диарею и повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

При применении элтромбопага, как в рамках клинических исследований, так и при пострегистрационном применении, наблюдались следующие нежелательные явления (в том числе и не связанные с применением элтромбопага):

**Таблица 5-1.** Нежелательные реакции у пациентов с хронической ИТП.

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Очень часто | Назофарингит♦, инфекции верхних дыхательных путей♦ |
| Часто | Фарингит, грипп, герпес ротовой полости, пневмония, синусит, тонзиллит, инфекции дыхательных путей, гингивит |
| Нечасто | Инфекции кожи |
| Доброкачественные, злокачественные и неустановленные новообразования (включая кисты и полипы) | Нечасто | Рак ректосигмоидного отдела кишечника |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Часто | Анемия, эозинофилия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня лейкоцитов |
|  | Нечасто | Анизоцитоз, гемолитическая анемия, миелоцитоз, повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов, наличие миелоцитов, повышение уровня тромбоцитов, повышение уровня гемоглобина |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Нечасто | Повышенная чувствительность |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Часто | Гипокалиемия, снижение аппетита, повышение уровня мочевой кислоты в крови |
|  | Нечасто | Анорексия, подагра, гипокальциемия |
| Нарушения психики | Часто | Нарушение сна, депрессия |
|  | Нечасто | Апатия, изменение настроения, плаксивость |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Парестезия, гипестезия, сонливость, мигрень |
|  | Нечасто | Тремор, нарушение равновесия, расстройство чувствительности, гемипарез, мигрень с аурой, периферическая нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, нарушение речи, токсическая нейропатия, сосудистая головная боль |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Сухость глаз, размытость зрения, боль в глазу, снижение остроты зрения |
|  | Нечасто | Помутнение хрусталика, астигматизм, кортикальная катаракта, повышенное слезотечение, кровоизлияние в сетчатку, ретинальная пигментная эпителиопатия, нарушение зрения, отклонение от нормы результатов проверки остроты зрения, блефарит, сухой кератоконъюнктивит |
| Нарушения со стороны органа слуха и равновесия | Часто | Боль в ухе, вертиго |
| Нарушения со стороны сердца | Нечасто | Тахикардия, острый инфаркт миокарда, заболевания сердечно-сосудистой системы, цианоз, синусовая тахикардия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме |
| Нарушения со стороны сосудов | Часто | Тромбоз глубоких вен, гематома, приливы жара к лицу и верхней половине тела |
|  | Нечасто | Эмболия, тромбофлебит поверхностных вен, гиперемия |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Кашель♦ |
|  | Часто | Орофарингеальная боль, ринорея♦ |
|  | Нечасто | Эмболия легочной артерии, инфаркт легкого, дискомфорт в носу, образование пузырей в ротовой части глотки, заболевания носовых пазух, синдром апноэ во время сна |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто | Тошнота, диарея♦ |
|  | Часто | Язвенный стоматит, зубная боль♦, рвота, боль в животе♦, кровотечение изо рта, метеоризм  \* Очень часто у детей с ИТП |
|  | Нечасто | Сухость во рту, глоссодиния, чувствительность в области живота, изменение цвета кала, пищевое отравление, учащенная дефекация, рвота кровью, дискомфорт в полости рта |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Очень часто | Повышение уровня аланинаминотрансферазы† |
|  | Часто | Повышение уровня аспартатаминотрансферазы †, гипербилирубинемия, нарушение функции печени |
|  | Нечасто | Холестаз, очаговое поражение печени, гепатит, лекарственное поражение печени |
| Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки | Часто | Сыпь, алопеция, усиленное потоотделение, генерализованный зуд, петехиальные кровоизлияния |
|  | Нечасто | Крапивница, дерматоз, холодный пот, эритема, меланоз, нарушение пигментации, изменение цвета кожи, шелушение кожи |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Часто | Миалгия, мышечные спазмы, скелетно-мышечные боли, боль в костях, боль в позвоночнике |
|  | Нечасто | Мышечная слабость |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Часто | Протеинурия, повышение уровня креатинина в крови, тромботическая микроангиопатия с почечной недостаточностью† |
|  | Нечасто | Почечная недостаточность, лейкоцитурия, волчаночный нефрит, никтурия, повышение уровня мочевины в крови, увеличение отношения белок-креатинин в моче |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | Часто | Меноррагия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата | Часто | Лихорадка\*, боль в грудной клетке, астения \*Очень часто у детей с ИТП |
|  | Нечасто | Чувство жара, кровотечение в месте прокола сосуда, ощущение тревоги, воспаление ран, чувство общего недомогания, ощущение инородного тела |
| Изменения в лабораторных показателях | Часто | Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови |
|  | Нечасто | Повышение уровня альбумина в крови, повышение общего белка в крови, снижение альбумина в крови, снижение pH мочи |
| Травмы, отравления и осложнения процедур | Нечасто | Солнечный ожог |
| **Примечание:**  Иммунная тромбоцитопения (ИТП).  ♦Дополнительные нежелательные реакции наблюдались в исследованиях у детей (в возрасте от 1 года до 17 лет).  †Увеличение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы может происходить одновременно, хотя и с меньшей частотой.  ‡Групповой термин с терминами предпочтительного употребления: острая почечная недостаточность и почечная недостаточность. | | |

**Таблица 5-2.** Нежелательные реакции у пациентов с ХВГС (в комбинации с антивирусной терапией с применением интерферона и рибавирина).

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, грипп, герпес ротовой полости |
| Нечасто | Гастроэнтерит, фарингит |
| Доброкачественные, злокачественные и неустановленные новообразования (включая кисты и полипы) | Часто | Злокачественное новообразование печени |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | Анемия |
| Часто | Лимфопения |
| Нечасто | Гемолитическая анемия |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Очень часто | Снижение аппетита |
| Часто | Гипергликемия, чрезмерная потеря массы тела |
| Нарушения психики | Часто | Депрессия, чувство тревоги, нарушение сна |
| Нечасто | Спутанное состояние, возбуждение |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| Часто | Головокружение, нарушение внимания, извращение вкуса, печеночная энцефалопатия, заторможенность, нарушение памяти, парестезия |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Катаракта, скопление экссудата под сетчаткой, сухость глаз, желтушность склер, кровоизлияние в сетчатку |
|  | Часто | Вертиго |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | Учащенное сердцебиение |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Кашель |
| Часто | Одышка, орофарингеальная боль, одышка при физической нагрузке, влажный кашель |
| Нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта | Очень часто | Тошнота, диарея |
| Часто | Рвота, асцит, боль в животе, боль в верхних отделах живота, диспепсия, сухость во рту, запор, вздутие живота, зубная боль, стоматит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, чувство дискомфорта в животе, варикозное расширение вен пищевода |
| Нечасто | Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гастрит, афтозный стоматит |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Часто | Гипербилирубинемия, желтуха, лекарственное поражение печени |
| Нечасто | Тромбоз воротной вены, печеночная недостаточность |
| Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки | Очень часто | Зуд |
| Часто | Сыпь, сухость кожи, экзема, зудящая сыпь, эритема, повышенное потоотделение, генерализованный зуд, алопеция |
| Нечасто | Повреждение кожи, изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи, ночная потливость |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень часто | Миалгия |
| Часто | Артралгия, мышечные спазмы, боль в позвоночнике, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль, боль в костях |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Нечасто | Тромботическая микроангиопатия с почечной недостаточностью\*, дизурия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата | Очень часто | Лихорадка, повышенная утомляемость, гриппоподобное заболевание, астения, озноб |
| Часто | Раздражительность, боль, чувство общего недомогания, реакция в месте введения препарата, экстракардиальная боль в груди, отечность, периферические отеки |
| Нечасто | Зуд в месте инъекции, сыпь в области инъекции, дискомфорт в области грудной клетки |
| Изменения в лабораторных показателях | Часто | Повышение уровня билирубина в крови, снижение массы тела, снижение уровня лейкоцитов в крови, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня нейтрофилов в крови, повышение МНО, АЧТВ, повышение уровня глюкозы в крови, снижение уровня альбумина в крови |
| Нечасто | Удлинение интервала QT на электрокардиограмме |
| **Примечание:**  Международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).  † Групповой термин с терминами предпочтительного употребления: олигурия, почечная недостаточность и нарушение функции почек. | | |

**Таблица 5-3.** Нежелательные реакции у пациентов с ТАА.

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Нежелательная реакция** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Часто | Нейтропения, инфаркт селезенки |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Часто | Перенасыщение железом, снижение аппетита, гипогликемия, повышение аппетита |
| Нарушения со стороны психики | Часто | Чувство тревоги, депрессия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Головная боль, головокружение |
| Часто | Синкопе |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Сухость глаз, катаракта, желтушность склер, размытое зрение, снижение остроты зрения, плавающие помутнения в стекловидном теле |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Очень часто | Кашель, орофарингеальная боль, ринорея |
| Часто | Кровотечение из носа |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Очень часто | Диарея, тошнота, кровоточивость десен, боль в животе |
| Часто | Образование пузырей на слизистой оболочке рта, боль в ротовой полости, рвота, чувство дискомфорта в животе, запор, вздутие живота, дисфагия, изменение цвета кала, опухание языка, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, метеоризм |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Очень часто | Повышение уровня трансаминаз |
| Часто | Повышение уровня билирубина в крови (гипербилирубинемия), желтуха |
| Неизвестно | Лекарственное поражение печени\*  \* Сообщалось о случаях лекарственного поражения печени у пациентов с ИТП и ВГС |
| Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки | Очень часто | Петехиальные кровоизлияния, сыпь, зуд, крапивница, повреждение кожи, макулезная сыпь |
| Неизвестно | Изменение цвета кожи, гиперпигментация кожи |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень часто | Артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы |
| Часто | Боль в позвоночнике, миалгия, боль в костях |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Часто | Хроматурия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата | Очень часто | Усталость, лихорадка, озноб |
| Часто | Астения, периферические отеки, чувство общего недомогания |
| Изменения в лабораторных показателях | Часто | Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови |
| **Примечание:**  Иммунная тромбоцитопения (ИТП); Вирус гепатита С (ВГС). | | |

## 5.3. Инструкции для исследователя

## 5.3.1. Показания к применению

* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте 3 лет и старше с ИТП, длящейся 6 и более месяцев с момента постановки диагноза, у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами) с целью уменьшения риска кровотечений.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ХВГС с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона.
* Элтромбопаг показан в составе терапии первой линии в комбинации со стандартной ИСТ у пациентов с ТАА в возрасте 3 лет и старше.
* Элтромбопаг показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, у которых не был достигнут достаточный ответ на ИСТ.

## 5.3.2. Противопоказания

* гиперчувствительность к элтромбопагу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
* МДС (в связи с отсутствием данных по, эффективности и безопасности у данной категории пациентов), см. раздел «Особые указания»;
* беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
* детский возраст младше 3 лет (для данной лекарственной формы).

**С осторожностью:**

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, печени, пациентов с факторами риска тромбоэмболии (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения ХВГС (ингибиторы протеазы вируса гепатита С, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ненуклеозидные ингибиторы полимеразы, NS5A ингибиторы)

Препарат элтромбопаг не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции печени ≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью, если ожидаемая польза не превышает риск тромбоза воротной вены. В случае, если лечение целесообразно, следует проявлять осторожность при применении препарата элтромбопаг у пациентов с нарушением функции печени.

## 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Нет данных о применении препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных была выявлена репродуктивная токсичность при введении элтромбопага беременным животным в период органогенеза. Потенциальный риск для человека неизвестен. В случае применения препарата при беременности или при развитии беременности на фоне применения препарата следует проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода. Применение препарата при беременности возможно лишь в том случае, когда потенциальный риск для плода оправдан ожидаемой пользой для матери. Применение препарата элтромбопаг не рекомендуется при беременности и у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не использующих методы контрацепции.

***Данные исследований у животных***

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов элтромбопаг вводился 5 самкам в период органогенеза. У самок крыс токсическая доза в 60 мг/кг/сут (что в 6 раз превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 3 раза превышало клиническое воздействие на человека на основе AUC у пациентов с хроническим гепатитом С при дозе 100 мг/сут) приводила к снижению веса плода и небольшому увеличению частоты развития шейных ребер. Никаких доказательств серьезных структурных пороков в исследовании отмечено не было. У кроликов не было отмечено эффектов эмбриофетальной токсичности и тератогенности в дозах до 150 мг/кг/сут (в 0,5 раз больше клинического воздействия на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и в 0,3 раза превышало клиническое воздействие на человека на основании AUC у пациентов с хроническим гепатитом С в дозе 100 мг/сут). В исследованиях пре- и постнатальной токсичности у беременных крыс элтромбопаг назначался с 6 дня гестации и вплоть до 20-го дня лактации. Никаких побочных эффектов на репродуктивную функцию матери или на развитие потомства при дозах до 20 мг/кг/сут отмечено не было (в 2 раза больше клинического воздействия на человека на основании AUC у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и аналогично клиническому воздействию на человека на основании АПС у пациентов с ХВГС в дозе 100 мг/сут). Элтромбопаг был обнаружен в плазме крови потомства. Концентрация элтромбопага в плазме крови увеличивалась с дозой после введения препарата в фазу развития F0.

**Грудное вскармливание**

Нет данных о том, проникает ли элтромбопаг или его метаболиты в грудное молоко у человека, или о их влиянии на грудных детей и на секрецию молока. Тем не менее элтромбопаг был обнаружен у потомства лактирующих крыс через 10 дней после рождения, что дает основание полагать, что элтромбопаг может проникать в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении терапии препаратом элтромбопаг, принимая во внимание преимущества грудного вскармливания и ожидаемую пользу терапии для матери. Следует прекратить грудное вскармливание в случае необходимости применения препарата в период лактации.

## 5.3.4. Способ применения и дозы

Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов. Препарат элтромбопаг следует принимать по крайней мере за 2 ч до или через 4 ч после приема таких продуктов как антациды, молочные продукты или минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы (например, катионы алюминия, кальция, железа, магния, селена и цинка). Таблетки препарата можно принимать с пищей, содержащей небольшое количество кальция (< 50 мг) или предпочтительно не содержащей кальций.

**Пациенты с хронической ИТП**

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов >50000/мкл применяют минимальную эффективную дозу препарата элтромбопаг. Подбор дозы проводят, основываясь на изменении количества тромбоцитов. Препарат элтромбопаг не предназначен для нормализации количества тромбоцитов. В клинических исследованиях повышение количества тромбоцитов наблюдалось, как правило, в течение 1–2 недель после начала терапии препаратом, снижение происходило в течение 1–2 недели после ее прекращения.

***Первоначальный режим дозирования***

*Взрослые и дети в возрасте 6–17 лет*

Рекомендованная начальная доза препарата элтромбопаг составляет 50 мг 1 раз в

сутки. У взрослых и детей в возрасте 6–17 лет азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом элтромбопаг следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

*Дети в возрасте 3–5 лет*

Начальная доза препарата у пациентов данной категории составляет 25 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) в возрасте 3–5 лет начинать терапию препаратом следует с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

***Мониторинг и коррекция дозы***

*Взрослые и дети старше 3 лет*

После начала терапии следует корректировать дозу препарата для поддержания количества тромбоцитов на уровне ≥ 50000/мкл для уменьшения риска кровотечения. Не следует превышать дозу 75 мг в сутки. На протяжении всего курса терапии препаратом необходимо регулярно контролировать клинические гематологические показатели и показатели функции печени. Дозу препарата корректируют в зависимости от количества тромбоцитов (Таблица 5‑4).

**Таблица 5‑4.** Коррекция дозы препарата элтромбопаг для пациентов с ИТП.

| **Количество тромбоцитов** | **Коррекция дозы или ответ** |
| --- | --- |
| < 50000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии | Увеличить суточную дозу на 25 мг до максимальной дозы 75 мг/сутки\* |
| ≥ 50000/мкл – ≤ 150000/мкл | Продолжить терапию препаратом в наименьшей суточной дозе и/или одновременную медикаментозную терапию ИТП для поддержания количества тромбоцитов, позволяющего предотвратить кровотечение или уменьшить его интенсивность |
| > 150000/мкл – ≤ 250000/мкл | Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Через 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы\*\* |
| ≥ 250000/мкл | Отменить терапию препаратом; увеличить частоту определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю. При количестве тромбоцитов <100000/мкл, возобновить терапию в суточной дозе, уменьшенной на 25 мг |
| **Примечание:**  \*Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз через день, дозу увеличивают до 25 мг 1 раз в сутки; \*\* Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг 1 раз через сутки. | |

Во время терапии препаратом элтромбопаг необходимо проводить полный анализ крови еженедельно, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови, до стабилизации количества тромбоцитов на уровне ≥ 50000/мкл в течение по крайней мере 4 недель. После стабилизации количества тромбоцитов полный анализ крови, включая определение количества тромбоцитов и мазки периферической крови, необходимо проводить ежемесячно.

Терапию препаратом можно сочетать с иным медикаментозным лечением ИТП. При медицинской необходимости во время терапии препаратом элтромбопаг следует корректировать режим дозирования одновременно применяемых препаратов, чтобы избежать чрезмерного увеличения количества тромбоцитов.

Как при повышении, так и при снижении дозы коррекцию проводят с «шагом» 25 мг/сут. Некоторым пациентам может потребоваться комбинация таблеток препарата с разной дозировкой в разные дни лечения или менее частое применение.

После любой коррекции дозы препарата количество тромбоцитов следует контролировать, по крайней мере, еженедельно на протяжении 2–3 недель. Спустя по меньшей мере 2 недели следует оценить эффект коррекции дозы на количество тромбоцитов для принятия решения о необходимости дальнейшего изменения дозы.

У пациентов с циррозом печени (нарушением функции печени) повышать дозу следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

*Отмена препарата у взрослых и детей старше 3 лет*

Лечение препаратом следует прекратить, если количество тромбоцитовтне увеличивается до значения, достаточного для уменьшения риска кровотечений, после 4 недель терапии препаратом в дозе 75 мг в сутки.

Следует периодически оценивать клиническое состояние пациента. Решение о необходимости продолжения терапии принимает лечащий врач в индивидуальном порядке. У пациентов без спленэктомии в анамнезе следует принимать во внимание возможность проведения данного оперативного вмешательства. После отмены терапии возможно повторное развитие тромбоцитопении.

**Пациенты с ХВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией**

Перед применением препарата элтромбопаг одновременно с противовирусной медикаментозной терапией необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению вышеуказанных лекарственных препаратов.

Целью применения препарата на фоне антивирусной терапии является поддержание количества тромбоцитов, позволяющее предотвратить риск развития геморрагических осложнений, как правило, около 50000–75000/мкл. Следует избегать увеличения количества тромбоцитов > 75000/мкл.

Для поддержания и достижения необходимого количества тромбоцитов применяют минимальную эффективную дозу препарата, необходимую для начала и оптимизации противовирусной терапии. Подбор дозы основан на изменении количества тромбоцитов.

Препарат элтромбопаг не предназначен для нормализации количества тромбоцитов. Повышение количества тромбоцитов наблюдалось, как правило, в течение 1 недели после начала терапии препаратом.

***Первоначальный режим дозирования***

*Взрослые*

Начальная доза препарата элтромбопаг составляет 25 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом элтромбопаг следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

***Мониторинг и коррекция дозы***

Дозу препарата элтромбопаг увеличивают с «шагом» 25 мг/сут каждые 2 недели до достижения количества тромбоцитов, оптимального для начала противовирусной терапии и в соответствии с указаниями ниже (Таблица 5‑5).

**Таблица 5‑5.** Коррекция дозы препарата элтромбопаг для пациентов с ХВГС во время противовирусной терапии.

| **Количество тромбоцитов** | **Коррекция дозы или ответ** |
| --- | --- |
| < 50000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии | Увеличить суточную дозу на 25 мг, но не выше 100 мг в сут |
| ≥ 200000/мкл – ≤ 400000/мкл | Уменьшить суточную дозу на 25 мг. Спустя 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы\* |
| > 400000/мкл | Прекратить прием препарата элтромбопаг;  увеличить частоту определения количества тромбоцитов до 2 раз в неделю.  При количестве тромбоцитов < 150000/мкл, возобновить терапию в сниженной суточной дозе |
| **Примечание:**  \* Для пациентов, получающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в дозе 25 мг 1 раз через сутки. | |

Перед началом противовирусной терапии необходимо контролировать количество тромбоцитов еженедельно. В момент начала противовирусной терапии количество тромбоцитов может резко уменьшаться, при этом следует избегать немедленной коррекции дозы препарата элтромбопаг.

Во время противовирусной терапии необходимо корректировать дозу препарата таким образом, чтобы избежать снижения дозы пэгинтерферона в связи с возможным уменьшением количества тромбоцитов, что может увеличивать риск кровотечения. Количество тромбоцитов следует контролировать т до достижения стабилизации их количества (как правило около 50000/мкл – 75000/мкл). В дальнейшем следует ежемесячно контролировать показатели общеклинического анализа крови, включая определение количества тромбоцитов и мазок периферической крови. В случае, если количество тромбоцитов превышает целевое, следует рассмотреть возможность уменьшения суточной дозы препарата на 25 мг. Оценить эффект данной и любой последующей коррекции дозы следует через 2 недели.

Не следует превышать дозу 100 мг/сут. Рекомендованная доза пэгинтерферона или рибавирина представлена в инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

***Отмена препарата***

У пациентов с вирусным гепатитом С генотипа 1/4/6, независимо от решения о продолжении терапии интерферонами, следует рассмотреть отмену препарата элтромбопаг в случае, если эффект от лечения противовирусными препаратами не достигнут на 12 неделе. Следует отменить терапию препаратом в случае, если после двух недель применения в суточной дозе 100 мг не достигнуто целевое количество тромбоцитов, необходимое для начала противовирусной терапии.

Следует прекратить лечение препаратом элтромбопаг, если после 24 недель терапии обнаружена РНК вируса гепатита С. После отмены противовирусной терапии следует прекратить применение препарата элтромбопаг при отсутствии иных показаний для его применения. Следует прекратить применение препарата элтромбопаг в случае чрезмерного увеличения количества тромбоцитов или при клинически значимых отклонениях функциональных проб печени от нормы (см. раздел «Особые указания»).

**Первая линия терапии ТАА**

Терапию препаратом элтромбопаг следует назначать одновременно со стандартной

ИСТ. Не допустимо превышение начальной дозы препарата элтромбопаг.

***Первоначальный режим дозирования***

*Взрослые и дети старше 12 лет*

Рекомендуемая начальная доза препарата элтромбопаг составляет 150 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес. У взрослых и детей в возрасте 12–17 лет азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом Элтромбопаг следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес.

*Дети в возрасте 6–11 лет*

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес. У детей в возрасте 6–11 лет азиатской расы (таких как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом следует начинать с дозы 75 мг 1 раз в 2 дня в течение 6 мес.

*Дети в возрасте 3–5 лет*

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 мес. У детей в возрасте 3–5 лет азиатской расы (таких как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом следует начинать с дозы 1,25 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 мес. в случае если масса тела пациента составляет > 20 кг. В случае если масса тела пациента составляет от 10 до 20 кг следует начинать терапию препаратом элтромбопаг с дозы 25 мг 1 раз в двое суток в течение 6 мес. Если не удается достигнуть корректной дозы, терапию препаратом Элтромбопаг следует начинать с минимально возможной дозы (Таблица 5‑6).

**Таблица 5‑6.** Коррекция дозы стандартной иммуносупрессивной терапии в случае совместной терапии с препаратом элтромбопаг.

| **Иммуносупрессивная терапия** | **Коррекция дозы** |
| --- | --- |
| Иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный) | 40 мг/кг/сут, исходя из фактической массы тела, внутривенно с 1 по 4 день в течение 6 мес. |
| Циклоспорин (терапевтическая доза в течение 6 мес., с 1 дня до 6 мес., с поправкой на достижение целевой терапевтической дозы 200–400 мкг/л\* | *Взрослые и дети старше 12 лет:*  3 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 ч (общая суточная доза составляет 6 мг/кг/сут) в течение 6 мес., начиная с 1 дня  Пациенты старше 20 лет с индексом массы тела (ИМТ) > 35 или пациенты в возрасте 12–20 лет с ИМТ > 95-процентиля: 3 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела\*\*, внутрь каждые 12 ч (общая суточная доза) составляет 6 мг/кг/сут) в течение 6 мес., начиная с 1 дня  *Дети в возрасте 3–11 лет:*  6 мг/кг, исходя из фактической массы тела, внутрь каждые 12 ч (общая суточная доза составляет 12 мг/кг/сут) в течение 6 мес., начиная с 1 дня  Пациенты с ИМТ > 95 процентиля:  6 мг/кг, исходя из скорректированной массы тела\*, внутрь каждые 12 ч (общая суточная доза составляет 12 мг/кг/сут) в течение 6 мес., начиная с 1 дня |
| Циклоспорин (поддерживающая доза, с 6 по 24 мес. терапии) | Для пациентов, которые достигают гематологического ответа в течение 6 мес.:  2 мг/кг/сут назначают внутрь в фиксированной дозе на дополнительные 18 мес. |
| **Примечание:**  \* Может потребоваться коррекция дозы циклоспорина для достижения целевых уровней в случае применения циклоспорина совместно с другими препаратами; рекомендуется руководствоваться соответствующей инструкцией по медицинскому применению для циклоспорина; \*\* Рассчитывается как среднее значение между идеальной массой тела и фактической массой тела. | |

***Мониторинг и коррекция дозы препарата элтромбопаг***

Анализ гематологических показателей и исследования функции печени должны проводиться регулярно на протяжении всего курса терапии препаратом элтромбопаг; коррекцию дозы препарата следует проводить на основании количества тромбоцитов, как указано ниже (Таблица 5‑7).

**Таблица 5‑7.** Коррекция дозы препарата элтромбопаг в терапии первой линии ТАА.

| **Количество тромбоцитов** | **Коррекция дозы или ответ** |
| --- | --- |
| ≥ 200000/мкл – ≤ 400000/мкл | Снижать суточную дозу на 25 мг каждые 2 недели до минимально возможной дозы, при которой количество тромбоцитов 250000/мкл.  У детей в возрасте 3–12 лет, принимавших препарат элтромбопаг в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг через день |
| > 400000/мкл | Прекратить прием препарата на 1 неделю.  При количестве тромбоцитов < 200000/мкл возобновить прием препарата элтромбопаг в дозе, сниженной на 25 мг (у детей в возрасте 3–12 лет, принимавших препарат элтромбопаг в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует рассмотреть возможность приема препарата в дозе 25 мг через день) |

Ниже (Таблица 5‑8) приведены рекомендации по коррекции дозы препарата элтромбопаг случае нарушений функции печени и тромбозов/эмболии.

**Таблица 5‑8.** Рекомендуемая коррекция дозы препарата элтромбопаг при нарушениях функции печени и тромбозах/эмболии.

| **Реакция** | **Рекомендации** |
| --- | --- |
| Нарушение функции печени | Увеличение ВГН – с активности АЛТ в 6 раз:  Прекратить прием препарата элтромбопаг.  При активности АЛТ < 5 от ВГН возобновить прием препарата в первоначальной дозе.  Увеличение ВГН активности АЛТ в 6 раз после возобновления приема препарата (и несвязанное с другими возможными факторами, такими как сывороточная болезнь, сепсис или прием азоловых противогрибковых препаратов):  Контроль активности АЛТ каждые 3–4 дня.  Если активность АЛТ > 6 при повторных анализах крови: прекратить прием препарата.  При активности АЛТ < 5 ВГН возобновить прием препарата в первоначальной дозе, сниженной на 25 мг от предыдущей дозы.  Если активность АЛТ вновь > 6 при приеме препарата элтромбопаг в сниженной дозе:  Снижать дозу препарата элтромбопаг на 25 мг пока активность АЛТ не снизится до 5 от ВГН.  Данных о возможных коррекциях дозы у детей из-за нарушения функции печени не существует. Коррекцию дозы следует обсуждать на основании клинической оценки. |
| Тромбоэмболия | При тромбозе глубоких вен, легочной эмболии, транзиторной ишемической атаке или инсульте, инфаркте миокарда в любое время на фоне терапии препаратом элтромбопаг.  Прекратить прием препарата элтромбопаг, но продолжить прием иммуносупрессивных препаратов (иммуноглобулин антитимоцитарный (лошадиный) и циклоспорин). Если при тромбозе количество тромбоцитов > 50000/мкл, рекомендуется либо назначение терапии эноксапарином или другим антикоагулянтом до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет уровня < 20000/мкл, либо стандартный курс антикоагулянтной терапии в течение 3–6 мес. |

***Отмена препарата***

Общая продолжительность приема препарата элтромбопаг составляет 6 мес. Чрезмерное увеличение количества тромбоцитов и развитие НЯ, также требуют прекращения приема препарата элтромбопаг.

**Пациенты с рефрактерной ТАА**

***Первоначальный режим дозирования***

*Взрослые*

Начальная доза препарата элтромбопаг составляет 50 мг 1 раз в сутки. У пациентов азиатской расы (таких, как выходцы из Восточной/Юго-Восточной Азии) лечение препаратом элтромбопаг следует начинать с дозы 25 мг 1 раз в сутки.

***Мониторинг и коррекция дозы***

Для достижения гематологического ответа требуется коррекция дозы, как правило, до 150 мг, для чего может потребоваться до 16 недель с момента начала лечения препаратом. Дозу препарата элтромбопаг следует увеличивать с шагом 50 мг каждые 2 недели, до дозы, необходимой для достижения целевого количества тромбоцитов ≥ 50000/мкл. У пациентов, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг. Не следует превышать дозу 150 мг в сутки. Следует регулярно контролировать клинические гематологические показатели и «печеночные» тесты на всем протяжении терапии и корректировать дозу препарата элтромбопаг на основании количества тромбоцитов в соответствии с указаниями ниже (Таблица 5‑9).

**Таблица 5‑9.** Коррекция дозы препарата элтромбопаг для пациентов с ТАА.

| **Количество тромбоцитов** | **Коррекция дозы или ответ** |
| --- | --- |
| < 50000/мкл в течение по крайней мере 2 недель терапии | Повысить суточную дозу на 50 мг, но не выше 150 мг в сутки. У пациентов азиатской расы или пациентов с нарушением функции печени, принимающих препарат в дозе 25 мг 1 раз в сутки, следует увеличить суточную дозу до 50 мг перед дальнейшим повышением дозы на 50 мг. |
| ≥ 200000/мкл – ≤ 400000/мкл | Снизить суточную дозу на 50 мг. Спустя 2 недели оценить эффект от коррекции дозы и принять решение о дальнейшей коррекции дозы. |
| > 400000/мкл | Прекратить прием препарата не менее чем на 1 неделю.  При количестве тромбоцитов ≤ 150000/мкл возобновить лечение в суточной дозе, сниженной на 50 мг. |
| > 400000/мкл спустя 2 недели терапии препаратом элтромбопаг суточной дозе | Прекратить прием препарата элтромбопаг. |

***Постепенное снижение дозы у пациентов с трехлинейным ответом на терапию (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты)***

После достижения количества тромбоцитов > 50000/мкл, концентрации гемоглобина > 10 г/дл без трансфузий эритроцитной массы и абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) > 1\*109/л, стабильно сохраняющихся на протяжении не менее 8 недель, дозу препарата элтромбопаг следует снизить на 50%. При стабильно сохраняющихся вышеуказанных показателях через 8 недель после снижения дозы следует прекратить лечение препаратом с регулярным контролем показателей анализа крови. В случае уменьшения количества тромбоцитов < 30000/мкл, снижения концентрации гемоглобина < 9 г/дл или при АЧН < 0,5\*109/л возможно возобновление лечения препаратом в прежней эффективной дозе.

***Отмена препарата***

В случае отсутствия гематологического ответа после 16 недель лечения терапию препаратом элтромбопаг следует отменить. Необходимо рассмотреть возможность отмены терапии препаратом элтромбопаг в случае появления новых цитогенетических отклонений (см. раздел «Побочное действие»). Также отмена терапии препаратом элтромбопаг требуется в случае чрезмерного ответа со стороны количества тромбоцитов или важных отклонений результатов «печеночных» тестов (см. раздел «Особые указания»).

***Особая группа пациентов***

*Дети в возрасте до 18 лет*

Безопасность и эффективность препарата элтромбопаг у детей с ИТП в возрасте до 1 года, с ХВГС, с рефрактерной ТАА у детей с ТАА младше 2 лет, которым ранее не проводилась программная ИСТ, не установлены.

**Особые группы пациентов (для всех показаний)**

*Пациенты пожилого возраста*

Имеются ограниченные данные по применению препарата элтромбопаг у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В клинических исследованиях не отмечено клинически значимых различий безопасности элтромбопага у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами. Другие клинические данные также указывают на отсутствие различий в ответах на лечение у пожилых пациентов и пациентов более молодого возраста, однако нельзя исключить повышенную чувствительность к препарату у отдельных пациентов пожилого возраста.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Однако в связи с ограниченным опытом применения в клинической практике у пациентов с нарушением функции почек элтромбопаг следует применять с осторожностью и на фоне тщательного мониторинга, например контроля концентрации креатинина в сыворотке крови и показателей анализов мочи.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с ИТП и нарушением функции печени (≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью), препарат элтромбопаг следует применять с осторожностью на фоне тщательного контроля состояния (см. раздел «Особые указания»). При необходимости терапии препаратом элтромбопаг у пациента с ИТП и нарушением функции печени лечение начинают в дозе 25 мг/сут.

Увеличивать дозу препарата у пациентов с нарушениями функции печени следует не ранее чем через 3 недели после начала терапии.

У пациентов с ХВГС и нарушением функции печени, а также у пациентов с рефрактерной ТАА и нарушением функции печени препарат следует применять в дозе 25 мг 1 раз в сутки.

В клиническое исследование у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную ИСТ, не были включены пациенты с исходной активностью АСТ/АЛТ, превышающей в 5 раз ВГН. Начальная доза элтромбопага у пациентов с ТАА и печеночной недостаточностью в первой линии терапии должна определяться по мере необходимости на основании клинической оценки, переносимости препарата и тщательного мониторинга функции печени.

## 5.3.5. Побочное действие

**Обзор профиля безопасности**

***Пациенты с хронической ИТП***

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 763 взрослых пациентов, ранее проходивших лечение ИТП.

В 4 контролируемых клинических исследованиях 403 взрослых пациента с хронической ИТП принимали элтромбопаг и 179 пациентов принимали плацебо, в дополнении к данным, полученным в ходе проведения 3 неконтролируемых исследований (n = 360). Длительность применения препарата составляла не более 8 лет. Нежелательные реакции у взрослых пациентов с ИТП описаны ниже (Таблица 5‑10).

Безопасность применения элтромбопага у пациентов в возрасте 3–17 лет с ИТП, получавших ранее терапию, была оценена в 2 исследованиях. Профиль нежелательных реакций был сопоставим с таковым у взрослых с некоторыми дополнительными нежелательными реакциями.

Дополнительные нежелательные реакции у пациентов в возрасте 3–17 лет с ИТП приведены ниже (Таблица 5‑11).

*Пациенты с ХВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией*

Безопасность применения элтромбопага была оценена у 1520 взрослых пациентов в 2 контролируемых клинических исследованиях, получавших ранее элтромбопаг в пре- противовирусной фазе лечения и были впоследствии включены в группу плацебо. В 2 контролируемых клинических исследованиях 995 пациентов с ХВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией, получали терапию элтромбопагом и 484 пациенты получали плацебо.

Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с ХВГС, приведен ниже (Таблица 5‑12).

***Пациенты с ТАА, не получавшие ранее программную ИСТ***

Безопасность применения элтромбопага совместно с лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспорином у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную ИСТ (например, терапия антиимоцитарным иммуноглобулином, алемтузумаб или высокие дозы циклоспорина) была оценена в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 154, пациентов, среди которых 92 пациента получали комбинированную терапию элтромбопагом, лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспорином. Длительность терапии составляла 183 дня, среди них 83,7 % пациентов получали терапию более 12 мес. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную ИСТ, приведен ниже (Таблица 5‑13).

***Пациенты с рефрактерной ТАА***

Безопасность применения элтромбопага при апластической анемии тяжелой степени

тяжести оценивалась в открытом неконтролируемом исследовании (n = 43), в котором 11 пациентов (26 %) лечились в течение 6 мес., а 7 пациентов (16 %) получали лечение более 1 года. Большинство нежелательных реакций, связанных с применением элтромбопага, были средней степени тяжести с самого начала и редко ограничивали проводимую терапию. Полный список нежелательных реакций, отмеченных у пациентов с рефрактерной ТАА, приведен ниже (Таблица 5‑14).

Список нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости (MedDRA). Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные случаи. Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований элтромбопага и пострегистрационного наблюдения.

**Таблица 5‑10.** Нежелательные реакции у взрослых с хронической ИТП.

| **Нежелательные реакции** | **Количество пациентов, %** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| Фарингит | 4,2 | часто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | |
| Диарея | 12,6 | очень часто |
| Тошнота | 11,1 | очень часто |
| Рвота | 7,3 | часто |
| Сухость слизистой оболочки полости рта | 0,9 | нечасто |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | | |
| Катаракта | 5,0 | часто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | |
| Повышение активности АЛТ | 10,5 | очень часто |
| Гипербилирубинемия | 1,8 | часто |
| Повышение активности АСТ | 9,7 | часто |
| Лекарственное поражение печени | 0,1 | нечасто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | |
| Алопеция | 3,0 | часто |
| Кожная сыпь | 7,5 | часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Боль в спине | 10,5 | очень часто |
| Костно-мышечная боль (включая боль в грудной клетке костно-мышечного  характера) | 3,7 | часто |
| Миалгия | 4,2 | часто |
| *Нарушения со стороны сосудов* | | |
| Тромбоэмболические осложнения | 5,5 | часто |
| Тромботическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью | 1,2 | часто |

Также отмечались дополнительные нежелательные лекарственные реакции у детей с ИТП.

**Таблица 5‑11.** Дополнительные нежелательные реакции у детей с ИТП.

| **Нежелательные реакции** | **Количество пациентов, %** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- | --- |
| *Инфекционные и паразитарные заболевания* | | |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 25,7 | очень часто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения* | | |
| Кашель | 13,5 | очень часто |
| Боль в ротоглотке | 9,4 | часто |
| Ринорея | 4,1 | часто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | |
| Абдоминальная боль | 17,5 | очень часто |
| Зубная боль | 5,8 | часто |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | | |
| Лихорадка | 18,1 | очень часто |

**Таблица 5‑12.** Нежелательные реакции у пациентов с ХВГС.

| **Нежелательные реакции** | **Количество пациентов, %** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- | --- |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | | |
| Инфекции верхних дыхательных путей | 25,7 | очень часто |
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | |
| Снижение аппетита | 14,4 | очень часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головная боль | 22,2 | очень часто |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | | |
| Катаракта | 2,4 | часто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения* | | |
| Кашель | 11,8 | очень часто |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | |
| Тошнота | 17,7 | очень часто |
| Диарея | 15,5 | очень часто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | |
| Гипербилирубинемия | 6,4 | часто |
| Поражение печени | 0,7 | нечасто |
| Лекарственное поражение печени | 2,1 | часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | |
| Кожный зуд | 12,2 | очень часто |
| Алопеция | 7,0 | часто |
| Кожная сыпь | 7,3 | часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Миалгия | 11,2 | очень часто |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | | |
| Повышенная утомляемость | 26,1 | очень часто |
| Лихорадка | 25,0 | очень часто |
| Озноб | 11,8 | очень часто |
| Астения | 13,2 | очень часто |
| Отек | 1,3 | часто |
| Гриппоподобный синдром | 16,4 | очень часто |
| *Нарушения со стороны сосудов* | | |
| Тромбоэмболические осложнения (включая тромбоз портальных вен) | 2,1 | часто |

**Таблица 5‑13.** Нежелательные реакции у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную ИСТ.

| **Нежелательные реакции** | **Количество пациентов, %** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- | --- |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | |
| Тошнота | 4,3 | часто |
| Диарея | 3,3 | часто |
| Абдоминальная боль | 3,3 | часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | |
| Кожная сыпь | 7,6 | часто |
| Дисхромия, включая |гиперпигментацию | 5,4 | часто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | |
| Повышение активности АЛТ | 29,3 | очень часто |
| Повышение активности АСТ | 17,4 | очень часто |
| Гипербилирубинемия (включая желтушность склер) | 17,4 | очень часто |

Возникновение новых или усугубление имеющихся лабораторных показателей функции печени (степени 3 и 4 по шкале СТСАЕ; СТСАЕ = общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений) у пациентов, принимающих элтромбопаг, отмечалось в 15,2% и 2,2% случаев по показателю АСТ, в 26,4% и 4,3% случаев по показателю АЛТ, 12,1% и 1,1% случаев по показателю билирубина соответственно.

*Дети*

Оценка безопасности приема элтромбопага у пациентов в возрасте 2–17 лет основывается на результатах неконтролируемого последовательного исследования 37 пациентов: 2 пациентов в возрасте 2–5 лет, 12 пациентов в возрасте 6–11 лет и 23 пациентов в возрасте 12–17 лет. Профиль безопасности элтромбопага у детей соответствовал профилю безопасности для общей популяции.

*Цитогенетические аномалии*

В неконтролируемом исследовании у пациентов с ТАА, не получавших ранее программную ИСТ, производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. Во всем исследовании у 15 из 153 (10%) пациентов произошла клональная эволюция. Среди 15 пациентов, у которых были отмечены цитогенетические аномалии, у 7 пациентов отмечалась утрата 7 хромосомы, в 6 случаях изменения произошли в течение 6,1 мес. Также у 4 пациентов отмечались хромосомные аберрации неясного генеза, а у 3 была отмечена утрата 13 хромосомы, что считается хорошим прогностическим фактором при апластической анемии. Также у 1 пациента спустя пять лет после терапии было проведено исследование костного мозга, в результате которого была отмечена дисплазия с повышенным содержанием паренхиматозных клеток с потенциальным развитием МДС. В когорте пациентов, принимавших элтромбопаг, у 7 пациентов были отмечены цитогенетические аномалии, у 4 из них была отмечена утрата 7 хромосомы в течение 6,1 мес. Остается неясным, произошли ли эти изменения из-за основного заболевания, или причиной тому явилось проведение ИСТ и/или прием элтромбопага.

**Таблица 5‑14.** Нежелательные реакции у пациентов с рефрактерной ТАА

| **Нежелательные реакции** | **Количество пациентов, %** | **Частота встречаемости** |
| --- | --- | --- |
| *Нарушения психики* | | |
| Бессонница | 12,0 | очень часто |
| Диарея | 3,3 | часто |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | |
| Головная боль |  | очень часто |
| Головокружение |  | очень часто |
| *Нарушения со стороны органа зрения* | | |
| Катаракта | 2,3 | часто |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения* | | |
| Боль в ротоглотке | 14,0 | очень часто |
| Кашель | 23,3 | очень часто |
| Ринорея | 11,6 | очень часто |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | |
| Повышение активности трансминаз | 11,6 | очень часто |
| Гипербилирубинемия | 4,7 | часто |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | |
| Кожная сыпь | 7,0 | часто |
| Эксфолиативный дерматит |  | часто |
| Многоформная эритема |  | часто |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | |
| Артралгия | 11,6 | очень часто |
| Боль в конечностях | 18,6 | очень часто |
| Мышечный спазм | 11,6 | очень часто |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | | |
| Повышенная утомляемость | 30,2 | очень часто |
| Лихорадка | 14,0 | очень часто |
| Озноб | 12,0 | очень часто |

В неконтролируемом открытом исследовании у пациентов с рефрактерной ТАА производилась аспирация костного мозга с целью дальнейшего цитогенетического анализа. У 8 пациентов отмечались новые цитогенетические аномалии, включая 5 пациентов, у которых отмечались изменения в 7-й хромосоме.

*Пострегистрационные исследования (частота неизвестна)*

При применении элтромбопага в пострегистрационном периоде были зарегистрированы следующие нежелательные реакции.

Сведения о них были получены из спонтанных сообщений, а также были зарегистрированы в качестве СНЯ в реестрах, исследованиях, спонсированных исследователем, клинико-фармакологических исследованиях и поисковых исследованиях при применении по неутвержденным показаниям. Поскольку невозможно оценить частоту встречаемости нежелательных реакций достоверно, так как данные сообщения поступают спонтанно из популяции пациентов неопределенного размера, полученные нежелательные реакции были определены как неизвестные (по частоте встречаемости).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нарушение окраски кожных покровов\*

\* – обратимое нарушение окраски кожных покровов, включая гиперпигментацию и«желтушность», отмечалось у пациентов, получавших элтромбопаг в суточной дозе,превышающей 100 мг. В частности, нарушение окраски кожных покровов отмечалось упациентов, получавших высокие дозы элтромбопага по поводу ТАА, а также понезарегистрированному показанию при МДС.

**Описание отдельных нежелательных реакций**

*Тромботические/тромбоэмболические осложнения*

В 3 контролируемых и 2 неконтролируемых клинических исследованиях среди взрослых пациентов с хронической ИТП, получавших элтромбопаг (n = 446), у 17 пациентов было выявлено в общей сложности 19 тромботических/тромбоэмболических осложнений, которые включали в себя (в порядке убывания) тромбоз глубоких вен (n = 6), легочная эмболия (n = 6), острый инфаркт миокарда (n = 2), церебральный инфаркт (n = 2), эмболия (n = 1).

В плацебо-контролируемом исследовании (п = 288, популяция для оценки безопасности) спустя 2 недели после проведенной терапии при подготовке к инвазивным процедурам у 6 из 143 (4%) взрослых пациентов с хроническим заболеванием печени, получавших элтромбопаг, были отмечены 7 тромботических/тромбоэмболических осложнений портальной венозной системы и 2 из 145 (1%) пациентов в группе плацебо сообщили о 3 тромботических/тромбоэмболических осложнениях. У 5 из 6 пациентов, получавших элтромбопаг, были отмечены тромботические/тромбоэмболические осложнения при уровне тромбоцитов > 200000/мкл.

Специфических факторов риска у пациентов с возникшими в ходе терапии тромботическими/тромбоэмболическими осложнениями, за исключением количества и тромбоцитов > 200000/мкл, выявлено не было.

*Развитие тромбоцитопении после прекращения лечения*

В 3 контролируемых исследованиях у пациентов с ИТП наблюдалось кратковременное снижение количества тромбоцитов до значений ниже исходных у 8% пациентов, принимавших элтромбопаг, и у 8% пациентов группы плацебо/

*Цитогенетические аномалии*

В несравнительном открытом исследовании у пациентов с ТАА определяли наличие цитогенетических отклонений в аспирационных биоптатах костного мозга. У 8 (19%) пациентов были впервые обнаружены цитогенетические аномалии, из них у 5 пациентов были изменения в 7-й хромосоме. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) цитогенетические аномалии были обнаружены у 4 из 28 (14%) и у 4 из 62 (6%) пациентов в каждом исследовании.

*Гематологические злокачественные новообразования*

В несравнительном открытом исследовании у трех (7%) пациентов с ТАА был диагностирован МДС после прохождения курса лечения элтромбопагом. В двух исследованиях (ELT116826 и ELT116643) у 1 из 28 (4%) и у 1 из 62 (2%) пациентов был диагностирован МДС или острый миелоидный лейкоз в каждом исследовании.

## 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

В ходе клинических исследований зарегистрирован один случай передозировки, когда пациент принял внутрь 5000 мг элтромбопага. При этом отмечались следующие симптомы: нераспространенная сыпь, транзиторная брадикардия, утомляемость и повышение активности АСТ/АЛТ. Ферменты печени, измеренные между 2 и 18 днем после приема обозначенной дозы элтромбопага, достигли превышения ВГН показателя АСТ – в 1,6 раза, показателя АЛТ – в 3,9 раза и общего билирубина – в 2,4 раза. Количество тромбоцитов составляло 672000/мкл на 18 день после приема обозначенной дозы, а максимальное количество тромбоцитов составляло 929000/мкл. Все симптомы были разрешены без осложнений в ходе терапии.

**Лечение**

В случае передозировки возможно значительное увеличение количества тромбоцитов, что может приводить к тромботическим/тромбоэмболическим осложнениям. В случае передозировки следует рассмотреть вопрос о приеме внутрь препаратов, содержащих катионы металлов, например кальция, алюминия или магния для уменьшения всасывания элтромбопага. Следует тщательно контролировать количество тромбоцитов.

Лечение элтромбопагом возобновляют в соответствии с рекомендациями по режиму дозирования. Поскольку почечная экскреция не является основным путем выведения элтромбопага, который активно связывается с белками плазмы крови, вероятнее всего, гемодиализ не является эффективным методом существенного ускорения выведения элтромбопага из организма.

## 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

**Лекарственные средства, которые могут оказывать влияние на элтромбопаг**

*Циклоспорин*

Отмечено уменьшение экспозиции элтромбопага при одновременном применении с 200 мг и 600 мг циклоспорина (ингибитора BCRP – белок резистентности рака молочной железы), которое не расценено как клинически значимое. Применение элтромбопага в однократной дозе 50 мг с циклоспорином в дозе 200 мг снижало Cmax и AUC(0-∞) элтромбопага на 25% (90%: 15%, 35%) и 18% (90% ДИ: 8%, 28%) соответственно. Совместное введение 600 мг циклоспорина снижало Cmax и AUC(0-∞) элтромбопага на 39% (90% ДИ: 30%, 47%) и 24% (90% ДИ: 14%, 32%) соответственно. На протяжении курса терапии препаратом возможна коррекция его дозы на основании подсчета количества тромбоцитов (см. раздел «Способ применения и дозы»). Следует контролировать количество тромбоцитов еженедельно на протяжении 2–3 недель на фоне одновременного применения препарата с циклоспорином. На основании количества тромбоцитов возможно возникновение необходимости увеличения дозы препарата элтромбопаг.

*Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов)*

Элтромбопаг образует хелатные соединения с такими поливалентными катионами, как алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк. Применение элтромбопага в однократной дозе 75 мг с антацидом, содержащим поливалентные катионы (1524 мг алюминия гидроксида и 1425 мг магния карбоната), приводило к снижению AUC(0-∞) элтромбопага в плазме крови на 70 % (90% ДИ: 64%, 76%) и Cmax на 70% (90% ДИ: 62%, 76%). Во избежание значительного снижения всасывания элтромбопага, следует принимать антациды, молочные продукты и минеральные добавки, содержащие поливалентные катионы, по крайней мере, за 2 ч до или через 4 ч после приема препарата элтромбопаг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Комбинация лопинавира с ритонавиром*

Одновременное применение элтромбопага и комбинации лопинавира с ритонавиром может привести к снижению концентрации элтромбопага. В исследовании участием 40 здоровых добровольцев установлено, что одновременное однократное применение элтромбопага в дозе 100 мг и многократное применение комбинации лопинавира с ритонавиром в дозе 400 мг/100 мг 2 раза в сутки приводило к снижению значения AUC(0-∞) элтромбопага в плазме крови на 17% (90% ДИ: 6,6%, 26,6%).

Следовательно, при одновременном применении элтромбопага и комбинации лопинавира с ритонавиром необходимо проявлять повышенную осторожность. Необходим тщательный контроль количества тромбоцитов минимум еженедельно на протяжении 2–3 недель для надлежащего подбора дозы препарата элтромбопаг при назначении или отмене комбинации лопинавира с ритонавиром.

*Ингибиторы протеазы вируса гепатита С*

При одновременном применении повторных доз боцепревира по 800 мг каждые 8 ч или телапревира в дозе 750 мг каждые 8 ч и элтромбопага в однократной дозе 200 мг не наблюдалось изменений концентрации элтромбопага в плазме крови до клинически значимого уровня.

**Влияние элтромбопага на другие лекарственные препараты**

*Розувастатин*

Применение элтромбопага в дозе 75 мг 1 раз в сут в течение 5 дней с розувастатином, являющимся субстратом белков-переносчиков органических анионов ОАТР1В и BCPR, в однократной дозе 10 мг вызывало у 39 здоровых добровольцев увеличение Cmax до 103% (90% ДИ: 82%, 126%) и AUC(0-∞) до 55% (90% ДИ: 42%, 69%) розувастатина в плазме крови. При одновременном применении с элтромбопагом следует рассмотреть вопрос о снижении дозы розувастатина под тщательным контролем. В клинических исследованиях при одновременной терапии элтромбопага с розувастатином рекомендовано снижение дозы последнего на 50%. При одновременном применении элтромбопага с другими субстратами белков переносчиков органических анионов (ОАТР1В) и BCPR следует соблюдать осторожность.

*Субстраты CYР*

Прием элтромбопага в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у 24 здоровых мужчин добровольцев не ингибировал и не вызывал индукции метаболизма маркерных субстратов ферментов 1А2 (кофеин), 2С19 (омепразол), 2С9 (флурбипрофен) или ЗА4 (мидазолам). Клинически значимых взаимодействий при одновременном применении элтромбопага и субстратов CYP, а также его индукторов или ингибиторов не ожидается.

*Ингибиторы протеазы вируса гепатита С*

При одновременном применении элтромбопага в однократной дозе 200 мг и телапревира в дозе 750 мг каждые 8 ч не наблюдалось изменений экспозиции тедапревира в плазме крови. При одновременном применении элтромбопага в однократной дозе 200 мг и боцепревира в дозе 800 мг каждые 8 ч не наблюдалось изменений AUC телапревира в плазме крови, однако увеличивался показатель Cmax на 19% и снижалалась минимальная концентрация на 32%. Коррекция дозы элтромбопага при одновременном применении с телапревиром или боцепревиром не требуется.

*Взаимодействие с пищей*

Прием элтромбопага в однократной дозе 50 мг со стандартным высококалорийным завтраком, содержащим большое количество жиров и молочные продукты, снижает показатели AUC(0-∞) 59% (90% ДИ: 54%, 64%) и Cmax на 65% (90% ДИ: 59%, 70%). Пища с небольшим содержанием кальция (< 50 мг кальция), включающая фрукты, постную ветчину, говядину, необогащенные (без добавок кальция, железа и магния) фруктовые соки, необогащенное соевое молоко, необогащенную крупу не оказывает существенного влияния на плазменную экспозицию элтромбопага вне зависимости от калорийности и содержания жиров в пище (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## 5.3.8. Особые указания

При использовании элтромбопага в сочетании с терапией интерфероном существует повышенный риск развития НЯ, включая потенциально летальную декомпенсацию функции печени и тромбоэмболические осложнения у пациентов с ХВГС, сопровождающимся тромбоцитопенией и прогрессирующим хроническим поражением печени, что определяется низкими уровнями альбумина ≤ 35 г/л или баллом ≥ 10 по шкале MELD (модель конечной стадии заболевания печени). Кроме того, преимущества терапии, обеспечивающей устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, были незначительными у данных пациентов (в особенности у пациентов с исходным альбумином ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Терапия элтромбопагом у таких пациентов должна быть начата только специалистами, имеющими опыт в терапии прогрессирующего ХВГС, и только тогда, когда риски тромбоцитопении или отказ от проводимой противовирусной терапии требуют вмешательства. Если проведение терапии клинически оправдано, необходим тщательный мониторинг таких пациентов.

**Гепатотоксичность**

Применение элтромбопага может вызвать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, тяжелые гепатотоксические явления и поражение печени с возможным летальным исходом. В клинических исследованиях у пациентов (как взрослых, так и детей) с хронической ИТП отмечено повышение активности сывороточных АЛТ, АСТ и концентрации непрямого билирубина. Эти реакции носили по большей части легкий (1-2-я степени) и обратимый характер без клинически значимых симптомов, которые бы свидетельствовали о нарушении функции печени.

В трех плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых с хронической ИТП у 1 пациента в группе плацебо и у 1 пациента в группе, получавшей лечение элтромбопагом, наблюдали нарушение функции печени 4 степени тяжести. По данным двух плацебо-контролируемых исследований у пациентов возрасте от 1 года до 17 лет с хронической ИТП нежелательные реакции в виде повышения активности АЛТ, в 3 раза превышающие ВГН, были отмечены у 4,7% и 0% пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо, соответственно.

По данным двух плацебо-контролируемых исследований нежелательные реакции в виде повышения активности АЛТ были отмечены у 5,7% и 4% пациентов, получавших лечение элтромбопагом и плацебо соответственно.

В двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС были зарегистрированы случаи ≥ 3-кратного увеличения активности АЛТ или АСТ выше ВГН в 34% и 38% в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно.

Применение элтромбопага одновременно с комбинацией пэгинтерферона и рибавирина было косвенно связанно с гипербилирубинемией. Зарегистрированы случаи ≥ 1,5-кратного увеличения общего билирубина выше значения ВГН в 76% и 50% в группе элтромбопага и в группе плацебо соответственно.

В открытом неконтролируемом исследовании пациентов с ТАА, которым не проводилась ранее программная ИСТ, при применении элтромбопага совместно с лошадиным антитимоцитарным иммуноглобулином и цисклоспорином, отмечалось > 3-кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ и > 1,5-кратное увеличение общего билирубина у 46,8% пациентов (29 из 62). Ни один из указанных случаев увеличения показателей АЛТ, АСТ и общего билирубина не привел к отмене терапии.

При применении в монотерапии у пациентов с рефрактерной ТАА II фазы > 3-кратное увеличение показателей АЛТ и АСТ одновременно с > 1,5-кратным увеличением общего (непрямого) билирубина было отмечено у 5% пациентов. Общий билирубин был увеличен в > 1,5 раза у 14% пациентов.

Элтромбопаг ингибирует гены UGT1A1 и ОАТР1В1, которые могут способствовать развитию непрямой гипербилирубинемии.

У пациентов с ИТП, ХВГС и рефрактерной ТАА сывороточную активность АЛТ, АСТ и концентрацию билирубина необходимо измерить до начала лечения элтромбопагом, затем контролировать каждые 2 недели во время подбора дозы, а также ежемесячно после достижения стабильной дозы.

Повторное исследование после выявления отклонения показателей функции печени от нормы проводят в течение 3–5 дней. Если сывороточная концентрация общего билирубина увеличена, следует определить концентрацию его отдельных фракций. В случае подтверждения отклонения от нормы контроль продолжают до разрешения данного явления, его стабилизации либо возвращения показателей к исходному уровню. Лечение элтромбопагом прекращают в случае ≥ 3-кратного превышения активности АЛТ ВГН у пациентов с нормальной функцией печени или 23-кратном увеличении относительно исходного уровня (или > 5-кратного увеличения ВГН, в зависимости от того, какой показатель ниже) у пациентов с повышенной активностью АЛТ до начала лечения и следующих признаков:

* прогрессирование нарушения, либо
* сохранение нарушения на протяжении 24 недель, либо
* его сочетание с повышением концентрации прямого билирубина, либо
* его сочетание с клиническими симптомами поражения печени или признаками декомпенсации функции печени.

В случае принятия решения о назначении препарата элтромбопаг в первой линии терапии ТАА следует провести анализ показателей АЛТ, АСТ и билирубина до начала лечения. В случае повышения показателей АЛТ на протяжении терапии следует корректировать дозы препарата элтромбопаг согласно рекомендациям, указанным выше (Таблица 5‑5).

У пациентов с заболеваниями печени препарат элтромбопаг следует применять с осторожностью. Лечение пациентов с ИТП и рефрактерной ТАА на фоне имеющихся нарушений функции печени следует начинать с минимальной стартовой дозы.

**Тяжелые поражения печени**

В клинических исследованиях были отмечены отдельные случаи тяжелого поражения печени. Повышение лабораторных показателей печени во всех случаях разрешалось после перерыва или отмены терапии элтромбопагом. В клинических исследованиях у пациентов с ТАА, которым не проводилось программная ИСТ, и у пациентов с рефрактерной ТАА случаев развития тяжелого поражения печени выявлено не было, однако число пациентов с данным показанием было ограничено. Учитывая применение при ТАА максимальной допустимой дозы препарата (150 мг/сут) и характер реакции, необходимо учитывать возможность развития поражения, печени, индуцированного приемом препарата.

**Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами)**

Декомпенсация функции печени у пациентов с ХВГС: необходим мониторинг пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 3,5 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD.

У пациентов с хроническим ХВГС и циррозом печени при лечении интерферонами-α может существовать риск декомпенсации функции печени. В двух контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС, показатели, свидетельствующие о декомпенсации функции печени (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит), чаще отмечались в группе элтромбопага (11%), чем в группе плацебо (6%). У пациентов с исходно низкой концентрацией альбумина (≤ 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD риск декомпенсации функции печени был в 3 раза выше, а также было отмечено увеличение риска нежелательных реакций с летальным исходом по сравнению с пациентами с менее выраженным поражением печени. Кроме того, преимущества терапии, обеспечивающей устойчивый вирусологический ответ по сравнению с плацебо, были незначительными у данных пациентов (в особенности у пациентов с исходным альбумином ≤ 35 г/л) по сравнению с группой в целом. Элтромбопаг следует назначать таким пациентам только после тщательной оценки ожидаемого эффекта от терапии по сравнению с возможными рисками.

Следует тщательно наблюдать пациентов с такими данными на наличие признаков и симптомов декомпенсации функции печени.

Для получения информации о критериях отмены используйте инструкцию по применению соответствующих препаратов интерферона. Прием препарата элтромбопаг следует прекратить в случае отмены противовирусной терапии в связи с декомпенсацией функции печени.

**Применение с антивирусными препаратами прямого действия**

Не изучены эффективность и безопасность одновременного применения элтромбопага с противовирусными препаратами прямого действия, разрешенными для лечения ХВГС (ингибиторы протеазы вируса гепатита С, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, ненуклеозидные ингибиторы полимерязы, NS5А ингибиторы).

**Тромботические и/или тромбоэмболические осложнения**

Количество тромбоцитов выше нормы представляет теоретический риск тромботических и/или тромбоэмболических осложнений. В клинических исследованиях элтромбопага у пациентов с ИТП тромбоэмболические осложнения наблюдались при количестве тромбоцитов как ниже, так и в пределах нормы.

Пациентам с известными факторами риска тромбоэмболических осложнений (таких как мутация V фактора Лейдена, дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром и др.) следует уделять особое внимание при применении элтромбопага.

Следует тщательно контролировать содержание тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене элтромбопага, если количество тромбоцитов превышает целевые значения.

При исследованиях по ИТП у 3,8% был отмечен 21 тромботический и/или тромбоэмболический эпизод. Тромбоэмболии включали: эмболию, в том числе легочную эмболию, тромбоз глубоких вен, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и заподозренный пролонгированный обратимый ишемический неврологический дефицит.

Не следует применять элтромбопаг для лечения пациентов с нарушением функции печени (≥ 5 баллов по шкале Чайлд-Пью), если ожидаемая польза не превышает установленный риск тромбоза воротной вены. Если лечение считается целесообразным, следует соблюдать осторожность при применении элтромбопага у пациентов с нарушением функции печени.

В 2 контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС, получавших терапию интерфероном (n = 1439), у 38 из 955 пациентов (4%), получавших элтромбопаг, и у 6 из 484 пациентов (1%), получавших плацебо, отмечались тромботические или тромбоэмболические осложнения (как венозные, так и артериальные). События преимущественно были нетяжелыми и разрешились к концу исследования. Тромбоз воротной вены был наиболее распространенным из тромбоэмболических осложнений в обеих группах (2% пациентов, получавших элтромбопаг, и < 1% пациентов, получавших плацебо). Временной связи между началом лечения и развитием тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не наблюдалось. У пациентов с низким уровнем альбумина (≤ 35 г/л) или баллом ≥ 10 по шкале MELD отмечено двукратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений, в сравнении с пациентами с более высоким уровнем альбумина; пациенты в возрасте 60 лет и старше имели двукратное увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений, чем более молодые пациенты. Элтромбопаг следует применять для лечения таких пациентов только после тщательного сравнения ожидаемой пользы и возможных рисков. Большинство случаев тромботических и/или тромбоэмболических осложнений не привело к прекращению противовирусной терапии.

В контролируемом исследовании с участием пациентов с тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени (n = 288), перенесших плановые инвазивные вмешательства, риск тромбоза в системе воротной вены был повышен у пациентов, получавших элтромбопаг в дозе 75 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней. У шести из 143 (4%) взрослых пациентов с хронической болезнью печени, получавших элтромбопаг, развились тромбоэмболические явления (все в системе воротной вены), а в группе плацебо тромбоэмболические явления развились у двух из 145 (1%) пациентов (1 случай в системе воротной вены и 1 случай инфаркта миокарда). У пяти пациентов, получавших лечение элтромбопагом, тромбоэмболические явления развились в течение 30 дней после завершения приема элтромбопага при количестве тромбоцитов, превышавшем 200000/мкл.

В клинических исследованиях рефрактерной ТАА случаев развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений выявлено не было, однако число пациентов с данным показанием было ограничено. Необходимо учитывать возможность развития тромботических и/или тромбоэмболических осложнений, индуцированных приемом элтромбопага, в популяции пациентов, принимая во внимание назначение максимально допустимой дозы и характер реакции.

Препарат элтромбопаг не следует применять для лечения тромбоцитопении у пациентов с хроническим заболеванием печени в рамках подготовки к инвазивным процедурам (например, биопсия печени, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, эндоскопический метод лечения варикозного расширения вен пищевода).

**Кровотечение после прекращения лечения элтромбопагом**

После прекращения лечения элтромбопагом, назначенным для лечения ИТП и ХВГС, у большинства пациентов содержание тромбоцитов в течение 2 недель возвращается к исходному значению, что повышает риск развития кровотечения, а в некоторых случаях может привести к кровотечению. Количество тромбоцитов следует еженедельно контролировать на протяжении 4 недель после отмены элтромбопага.

**Прогрессирование существующего МДС**

Агонисты TPO-R являются факторами роста, приводящими к росту и дифференцировке клеток-предшественников, в том числе дифференцировке и выработке тромбоцитов. Экспрессия TPO-R происходит на поверхности клеток миелоидного ростка.

Существует опасение, что применение агонистов TPO-R может стимулировать прогрессирование существующих злокачественных гематологических заболеваний, таких как МДС. В клинических исследованиях при применении агонистов TPO-R у пациентов с МДС отмечены случаи транзиторного увеличения количества бластных клеток, а также случаи прогрессии МДС до острого миелоидного лейкоза.

С целью подтверждения диагноза ИТП или ТАА у пациентов пожилого возраста следует исключить другие клинические состояния, проявляющиеся тромбоцитопенией, в частности, исключить диагноз МДС. Следует учесть возможность проведения пункции и биопсии костного мозга на протяжении течения заболевания и терапии, в особенности у пациентов старше 60 лет, пациентов с системными проявлениями или патологическими проявлениями, такими как увеличение количества бластных клеток в периферической крови.

Эффективность и безопасность применения элтромбопага для лечения других заболеваний и состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, включая тромбоцитопению после химиотерапии и МДС, в настоящее время не установлены.

Противопоказано применение элтромбопага для коррекции тромбоцитопении, обусловленной МДС, или другими состояниями, кроме одобренных показаний к применению, вне рамок клинических исследований.

**Злокачественные новообразования и прогрессирование злокачественных****новообразований**

Существует теоретическая возможность того, что агонисты TPO-R могут стимулировать прогрессирование существующих гематологических новообразований, например МДС.

В ходе клинических исследований у пациентов с ИТП (n = 493) и ХВГС (n = 1439) не показано различий в частоте развития злокачественных новообразований или злокачественных заболеваний крови между пациентами, получавшими плацебо, и пациентами, получавшими элтромбопаг.

Это согласуется с информацией, полученной в ходе доклинических исследований, в которых не было получено свидетельств злокачественной пролиферации клеток при инкубации в присутствии элтромбопага клеточных линий МДС, клеточных линий различных типов лейкоза и клеточных линий солидных опухолей (толстой кишки, предстательной железы, яичников и легких).

**Цитогенетические аномалии и развитие МДС/острого миелоидного лейкоза у пациентов с ТАА**

Известно, что цитогенетические аномалии встречаются у пациентов с ТАА. Нет данных, свидетельствующих, что элтромбопаг способствует повышению риска развития цитогенетических нарушений у пациентов с ТАА. В клиническом исследовании элтромбопага II фазы у пациентов с ТАА частота новых цитогенетических аномалий была отмечена у 19% пациентов (8 из 43 пациентов, у пяти из них были отмечены изменения в хромосоме 7). Среднее время развития цитогенетических аномалий от начала исследования составило 2,9 мес.

В клинических исследованиях элтромбопага у пациентов с ТАА у 4% пациентов был диагностирован МДС. Среднее время от начала лечения элтромбопагом до постановки диагноза составило 3 мес.

Для пациентов с ТАА, резистентных или предварительно прошедших курс ИСТ, рекомендуется цитогенетическое исследование аспирата костного мозга до начала терапии элтромбопагом, спустя 3 мес. после начала лечения и через 6 мес. после окончания применения элтромбопага. Если обнаруживаются новые цитогенетические аномалии, необходима оценка целесообразности продолжения терапии элтромбопагом.

**Катаракта**

В токсикологических исследованиях элтромбопага у грызунов выявлялась катаракта. Рекомендовано плановое наблюдение пациентов на предмет развития катаракты.

В контролируемых исследованиях с участием пациентов с тромбоцитопенией и ХВГС, которые получали лечение на основе интерферонов (n = 1439), сообщалось о прогрессировании катаракты, существовавшей исходно, или о появлении катаракты у 8% в группе элтромбопага и 5% в группе плацебо.

**Удлинение интервала QТ/QТс**

Исследование влияния препарата на интервал QТс с участием здоровых добровольцев, получавших элтромбопаг в дозе 150 мг в сутки, не выявило клинически значимого эффекта препарата на реполяризацию сердца. Удлинение интервала Отс регистрировали в клинических исследованиях с участием пациентов с ИТП и пациентов с тромбоцитопенией, инфицированных вирусом гепатита С. Клиническая значимость данных явлений удлинения интервала QТс не установлена.

**Влияние на фертильность**

В исследованиях у животных элтромбопаг не оказывал неблагоприятного влияния на фертильность. Элтромбопаг не влиял на фертильность у особей мужского и женского пола при применении в дозах, в 2–3 раза превышающих рекомендованные для человека (у пациентов с ИТП в дозе 75 мг/сут и у пациентов с ХВГС в дозе 100 мг/сут).

**Утрата ответа на терапию элтромбопагом**

Утрата ответа или неспособность поддерживать количество тромбоцитов при лечении элтромбопагом в рекомендуемом диапазоне требует поиска причины, объясняющей утрату/потерю ответа.

**Влияние на серологические показатели**

Элтромбопаг очень окрашен, поэтому может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели. В ряде случаев у пациентов, принимавших элтромбопаг, сообщалось об обесцвечивании сыворотки крови и влиянии на показатели общего билирубина и креатинина. Если результаты лабораторных исследований и клинических наблюдений противоречат друг другу, то при наличии клинически установленной желтухи в определении достоверности низких уровней общего билирубина может помочь одновременное определение показателей аминотрансфераз, в случае же неожиданно высоких показателей сывороточного креатинина следует проводить оценку показателя мочевины крови. Повторное лабораторное исследование с использованием другого метода анализа также может помочь в определении достоверности диагноза.

## 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по влиянию элтромбопага на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводились. На основании фармакологических свойств элтромбопага отрицательное влияние на такие виды деятельности не ожидается. Однако при оценке способности пациента выполнять действия, которые требуют быстроты мышления, двигательных и познавательных навыков, следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций элтромбопага.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности элтромбопага, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении.

Элтромбопаг представляет собой перорально биодоступный низкомолекулярный агонист TPO-R, присутствующий в форме соли висмоноэтаноламина (оламина). Для изучения элтромбопага было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований *in vitro* и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства лекарственного вещества. По данным многочисленных клинических исследованиях элтромбопаг эффективен для уменьшения риска кровотечения у пациентов с хронической ИТП при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии. Элтромбопаг также эффективен в терапии для обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с ХВГС. Для патогенетическая терапия пациентов с АА элтромбопаг рекомендуется для применения как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO. В России препарат зарегистрирован и используется с 2009 г. В ноябре 2008 года элтромбопаг был одобрен FDA, как препарат для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). В 2015 г. показания были расширены и в настоящий момент включают лечение пациентов в возрасте 1 год и старше с ИТП, лечение пациентов в возрасте старше 18 лет с ТАА, а также лечение пациентов в возрасте старше 18 лет с ХВГС, что несколько отличается от показаний, одобренных в Российской Федерации. В конце 2009 г. элтромбопаг получил одобрение Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), в настоящее время показания совпадают с таковыми, утвержденными в Российской Федерации, за исключением того факта, что применение элтромбопага для лечения пациентов с ИТП в Европе разрешено с возраста 1 год.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность элтромбопага. У элтромбопага не было выявлено рисков генотоксичности, канцерогенного, мутагенного или кластогенного действия, влияния на фертильность, эмбриофетальное, пре- и постнатального развитие. Элтромбопаг не стимулирует выработку тромбоцитов у мышей, крыс или собак из-за уникальной специфичности TPO-R. Поэтому данные, полученные на животных, не полностью моделируют потенциальные побочные эффекты, связанные с фармакологическим действием элтромбопага у людей, включая исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности.

В клинических исследованиях элтромбопаг был эффективен для с уменьшения риска кровотечения у пациентов с хронической ИТП при недостаточной эффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии. Элтромбопаг также был эффективен в качестве терапии с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей интерферон, при лечении тромбоцитопении у пациентов с ХВГС. К настоящему моменту доступны данные о безопасности элтромбопага, полученные в ходе клинических исследований элтромбопага и в ходе постмаркетингового наблюдения. Для патогенетической терапии пациентов с АА рекомендуют применять лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор TPO-R, такие как элтромбопаг. Безопасность и возможные НЯ также подробно изучены в доклинических и клинических исследованиях.

Препарат имеет ряд противопоказаний для применения у особых групп пациентов: пациенты с нарушением функции почек и пациентов с нарушением функции печени. Нужно обратить внимание на изменение фармакокинетики препарата у людей монголоидной расы, что требует определения необходимой дозировки (отличной от назначаемой людям европеоидной расы).

DT-ETP – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг, – воспроизведенный препарат элтромбопага, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату элтромбопага Револейд® (владелец РУ - Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея отличия в количественном и качественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-ETP в сравнении с референтным препаратом Револейд®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата DT-ETP, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (АО «Р-Фарм», Россия), в сравнении с оригинальным препаратом Револейд®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарата элтромбопага (препарат Револейд®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

В целом согласованность научных оценок и опыт клинического применения элтромбопага позволяют считать благоприятным соотношение возможной пользы и потенциального риска при клиническом применении по зарегистрированным показаниям.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.